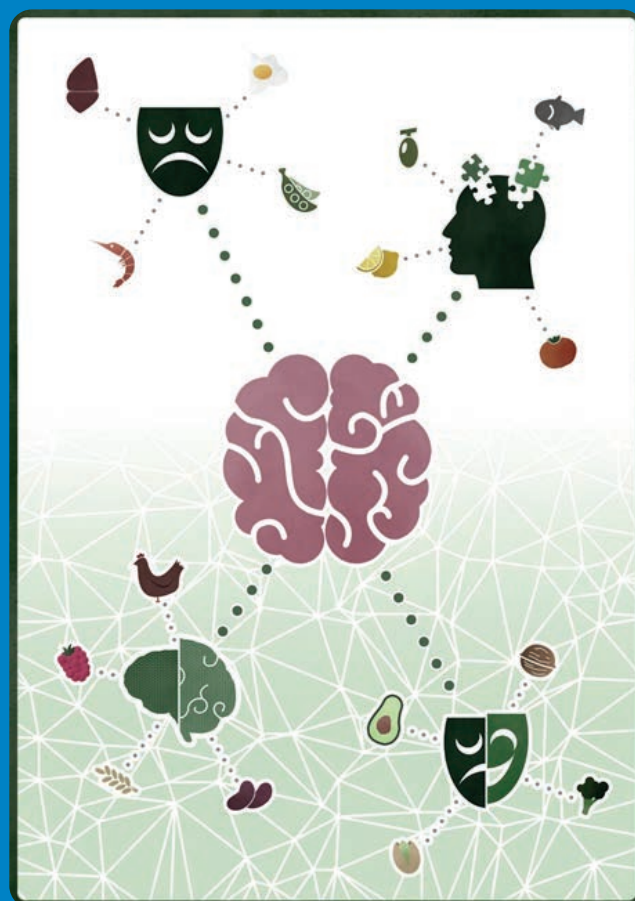


NUTRIPSYCHIATRIA

Redakcja naukowa
OLIWIA GAWLIK-KOTELNICKA



NUTRIPSYCHIATRIA

NUTRITIONAL PSYCHIATRY

Redakcja naukowa
OLIWIA GAWLIK-KOTELNICKA 

Grafiki
MACIEJ PACHOLCZYK



Seria monografii naukowych dotyczących zagadnień z zakresu dyscyplin nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Wydawnictwo recenzowane i punktowane na zasadach zgodnych z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz.U. 2019 poz. 392 z późn. zm.).

RADA NAUKOWA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni – Redaktor naczelna
prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska – Zastępca redaktor naczelnej
prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz
dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

REDAKTOR PROWADZĄCA

dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

REDAKCJA TEKSTÓW POLSKICH

Magdalena Kokosińska

KOREKTA

Magdalena Zagrobelna

OPRACOWANIE GRAFICZNE

Tomasz Przybył

NUTRIPSYCHIATRIA

Łódź 2024

WYDAWNICTWO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

<http://wydawnictwo.umed.pl/>

e-mail: editorial@reports.umed.pl

Unikatowy identyfikator Wydawnictwa: 60000

(Komunikat Ministra Edukacji i Nauki z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe)

ISBN 978-83-67198-43-1

WYDANIE PIERWSZE



© 2023. Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Opublikowane na licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.pl>).

Licencjodawca: Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zezwala się na wykorzystanie treści monografii zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstu.

Streszczenie: Monografia skupia się na ocenie przydatności zastosowania pojedynczych nutraceutyków oraz całościowych interwencji żywieniowych w profilaktyce i leczeniu chorób i zaburzeń psychicznych. Na potencjalne korzyści ze stosowania nutraceutyków w profilaktyce chorób neurozwyrodnieniowych wskazują liczne wyniki badań, które często podkreślają prewencyjną rolę rozmaitych elementów odżywczych, takich jak wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WNKT), jednonienasycone kwasy tłuszczowe (JNKT), witaminy z grupy B. Nie wykazano jednak dotychczas istotnego znaczenia tych nutraceutyków w leczeniu chorób neurozwyrodnieniowych. W przypadku pacjentów z grupy ryzyka zachorowania na schizofrenię lub osób już chorujących dowody wskazują na potencjalnie korzystne zastosowanie N-acetylocysteiny, WNKT oraz witamin z grupy B. Niepewne są natomiast efekty stosowania w tej populacji witamin C, E, D3 czy cynku. Związki, których suplementacja jest przedmiotem badań pod kątem pozytywnego profilaktycznego i terapeutycznego wpływu na zaburzenia depresyjne i lękowe, to z kolei przede wszystkim kwasy omega-3, magnez, cynk, selen, żelazo, N-acetylocysteina. W terapii zaburzeń afektywnych dwubiegunowych potencjalne zastosowanie mogą znaleźć WNKT omega-3, N-acetylocysteina, kwas foliowy, koenzym Q10, magnez czy poszczególne aminokwasy. Zaznacza się jednak, że ich rola w terapii zaburzeń typu dwubiegunowego wymaga weryfikacji. W ostatnich latach wzrasta świadomość związku pomiędzy mikroorganizmami naturalnie zasiedlającymi jelito człowieka a funkcjonowaniem jego układu nerwowego i zdrowiem psychicznym. Zaburzenia składu i funkcjonowania mikrobioty powiązano z licznymi zaburzeniami psychicznymi, m.in. schizofrenią, depresją, zaburzeniami ze spektrum autyzmu czy chorobą afektywną dwubiegunową. Badania pokazują, że suplementacja probiotyków i prebiotyków może wpływać na działanie ośrodkowego układu nerwowego. Mikrobiota jelitowa wpływa także na metabolizm licznych grup leków. W badaniach na zwierzętach wykazano także wpływ przyjmowanych leków na zmiany składu mikrobioty. Jeśli chodzi o całościowe interwencje żywieniowe, badania dostarczają niejednoznacznych dowodów dotyczących wpływu wegetarianizmu i weganizmu na nastrój, odczuwanie stresu czy jakość życia. Z kolei dieta ketogeniczna może być ważnym elementem leczenia takich chorób jak: napadowe objadanie się, zaburzenia ze spektrum autyzmu czy schizofrenia. Dodatkowo wykazano, że eliminacja glutenu z diety sprzyja poprawie stanu zdrowia pacjentów cierpiących na schizofrenię. Zastosowanie diety typu śródziemnomorskiego poprzez modyfikację szlaków zapalnych i metabolicznych oraz korzystny wpływ na funkcje kognitywne może stanowić obiecującą interwencję u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi, psychiatrycznymi i wieloma innymi. Prawdopodobnie dotyczy to również innych diet tradycyjnych, jak japońska czy norweska. Podsumowując, interwencje żywieniowe są jednym z nowoczesnych podejść do leczenia i zapobiegania zaburzeń psychicznych. Dieta wpływa na skład mikrobioty jelitowej, co pośrednio moduluje metabolizm i funkcjonowanie gospodarza. Poszczególne elementy diety, takie jak witaminy, makro- i mikroelementy, WNKT czy inne, wpływają na metabolizm neuroprzekaźników, mają właściwości przeciwzapalne, immunomodulujące i antyoksydacyjne.

Słowa kluczowe: zaburzenia psychiczne, choroby psychiczne, depresja, odżywianie, dieta, suplementy diety, nutraceutyki, witaminy, składniki mineralne, mikrobiota

Abstract: This monograph aims to evaluate the utility of single nutraceuticals as well as whole dietary interventions in the prevention and treatment of mental disorders. There is lot of data on the possible advantages of prophylactic nutrition interventions for neurodegenerative diseases, most commonly based on polyunsaturated fatty acids (PUFA), monounsaturated fatty acids (MUFA), B vitamins. However, there is little evidence for the treatment efficacy of these nutraceuticals for neurocognitive disorders so far. Regarding patients at risk for schizophrenia or suffering from psychosis there is some evidence for efficacy of N-acetylcysteine, PUFA, or B vitamins. The use of vitamin C, E, D3 or zinc in this population is of uncertain utility. The supplementation of omega-3 PUFA, magnesium, zinc, selenium, iron or N-acetylcysteine is under investigation as prevention or treatment for depression and anxiety. Next, PUFA omega-3, N-acetylcysteine, folic acid, coenzyme Q10, magnesium, or amino acids may be used in the treatment of bipolar disorder. Nonetheless, their therapeutic role in the clinical population needs to be confirmed. Recently, awareness of the influence of the gut microbiota, the central nervous system functioning, and mental health has been growing. The imbalance of gut microbes and their dysfunction has been shown to be connected with many mental disorders, e.g., schizophrenia, depression, autism spectrum disorder, or bipolar disorder. There is research data on the influence of probiotics or prebiotics for the functioning of the nervous system. Gut microbiota may also affect the metabolism of many pharmaceuticals. On the other hand, animal studies have shown the influence of pharmacotherapy on the microbiota changes. Regarding the whole dietary interventions, there is lack of consensus on the influence of vegetarian or vegan diet on mood, stress level, or quality of life. Ketogenic diet, on the contrary, may be an important part in the therapy of such diseases as binge eating disorder, autism spectrum disorder, or schizophrenia. Additionally, it was shown that elimination of gluten from the diet may have favourable effect on schizophrenia clinical picture. Moreover, Mediterranean diet, thanks to modulation of inflammatory or metabolic processes, or the positive influence on cognitive functions, may be a therapeutic option for patients with affective and psychotics disorders, among others. The same probably applies to Japanese, Nordic or any other traditional diets. To sum up, dietary interventions are modern preventive and therapeutic approaches to mental illnesses. Diet impacts the gut microbiota, modulating metabolism and functioning of the host. Particular elements of the diet, like vitamins, macro- and microelements, PUFA, influence on the metabolism of neurotransmitters, or may act as anti-inflammatory, immunomodulatory and antioxidant factors.

Keywords: mental disorders, mental illnesses, depression, nutrition, diet, dietary supplements, nutraceuticals, vitamins, minerals, microbiota

Spis treści

Wprowadzenie	7
Nutropsychiatria w chorobach neuropoznawczych	
(Jędrzej Stanek, Oliwia Gawlik-Kotelnicka)	8
Nutropsychiatria w schizofrenii	
(Kinga Węglewska, Oliwia Gawlik-Kotelnicka)	23
Nutropsychiatria w zaburzeniach depresyjnych, lękowych i związanych ze stresem	
(Agata Gajewska, Oliwia Gawlik-Kotelnicka)	39
Nutropsychiatria w zaburzeniach afektywnych typu dwubiegunowego	
(Jakub Rogalski, Oliwia Gawlik-Kotelnicka)	63
Znaczenie mikrobioty w psychiatrii	
(Maksymilian Plewka, Kacper Pleska, Oliwia Gawlik-Kotelnicka)	75
Diety specjalne i znaczenie odżywiania w psychiatrii	
(Kacper Pleska, Maciej Pacholczyk, Kinga Węglewska, Oliwia Gawlik-Kotelnicka)	96
Mechanizmy oddziaływań w nutropsychiatrii	
(Jakub Wasiak, Agata Gajewska, Maksymilian Plewka, Kacper Pleska, Jakub Rogalski, Jędrzej Stanek, Kinga Węglewska, Oliwia Gawlik-Kotelnicka)	117

Wprowadzenie

Nutripsychiatria wyłania się w ostatnich latach jako prężnie rozwijająca się stosowana dziedzina nauki. To praktyczna nauka używania jedzenia i suplementów diety jako komplementarnych sposobów profilaktyki i leczenia zaburzeń psychicznych.

Kto nie zna powiedzenia „Jesteś tym, co jesz”? Nauka regularnie dostarcza dowodów, że sposób odżywiania wpływa nie tylko na funkcjonowanie w zakresie zdrowia fizycznego, ale także na stan psychiczny człowieka. Przykładowo badanie SMILES (ang. Supporting the Modification of Lifestyle in Lowered Emotional States) pokazało, że jedzenie może długotrwale poprawiać nastrój¹. Ponadto praktyka kliniczna udowadnia, że pacjenci z zaburzeniami psychicznymi cierpią na liczne somatyczne stany i choroby współistniejące (otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, incydenty sercowo-naczyniowe i inne), które powodują większe obciążenie organizmu oraz przyczyniają się do większej śmiertelności tych osób. Do pogorszenia jakości życia wspomnianych pacjentów mogą się też przyczyniać działania niepożądane stosowanego leczenia psychotropowego. Wszystko to stanowi dodatkowy cel dla interwencji żywieniowych.

W niniejszej monografii Czytelnik będzie mieć okazję do zapoznania się z wynikami badań dotyczących wpływu składników pożywienia oraz suplementów diety na różne aspekty zdrowia psychicznego, począwszy od zaburzeń poznawczych, a skończywszy na dwubiegunowych zaburzeniach nastroju. Zostaną przedstawione dowody na działanie poszczególnych nutraceutyków, jak i całościowych interwencji żywieniowych. Co ważne, autorzy zaprezentują niezwykle bogatą sieć oddziaływań między odżywianiem, zdrowiem mikrobioty a stanem psychicznym. W ostatnim rozdziale podsumujemy mechanizmy, poprzez które dieta i jej składowe przyczyniają się do zmiany w zakresie funkcji poznawczych, spostrzegania czy emocjonalnych.

Stosunkowo niedawno powstałe Międzynarodowe Towarzystwo Badań z zakresu Nutripsychiatrii (ang. The International Society for Nutritional Psychiatry Research, ISNPR) zaleca przestrzeganie tzw. diet tradycyjnych (śródziemnomorskiej, skandynawskiej czy japońskiej), zadbanie o zdrowie mikrobioty jelitowej (poprzez m.in. unikanie żywności wysoko przetworzonej, zrównoważone używanie leków mających niekorzystny wpływ na mikrobiotę, stosowanie diety z dużą ilością błonnika pokarmowego) czy suplementację takich składników jak witaminy B9, B6, B12, witamina D oraz kwasy tłuszczowe omega-3².

Pozostaje mieć nadzieję, iż kolejne lata dostarczą dowodów na związki przyczynowo-skutkowe w dziedzinie nutripsychiatrii, co pozwoliłoby na stosowanie personalizowanych i celowanych interwencji w zakresie profilaktyki zdrowia psychicznego oraz leczenia zaburzeń psychicznych.

Oliwia Gawlik-Kotelnicka

¹ Jacka F.N., O'Neil A., Opie R., Itsiopoulos C., Cotton S., Mohebbi M., Castle D., Dash S., Mihalopoulos C., Chatterton M.L., Brazionis L., Dean O.M., Hodge A.M., Berk M. 2017. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the „SMILES” trial). *BMC Medicine* 15(1), nr art. 23. DOI: [10.1186/s12916-017-0791-y](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0791-y).

² Guu T.W., Mischoulon D., Sarris J., Hibbeln J., McNamar, R.K., Hamazaki K., Freeman M.P., Maes M., Matsuoka Y.J., Belmaker R.H., Marx W., Pariente C., Berk M., Jacka F., Su K.P. 2020. A multi-national, multi-disciplinary Delphi consensus study on using omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs) for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 265, str. 233–238. DOI: [10.1016/j.jad.2020.01.050](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.050).

NUTRIPSYCHIATRIA W CHOROBACH NEUROPOZNAWCZYCH

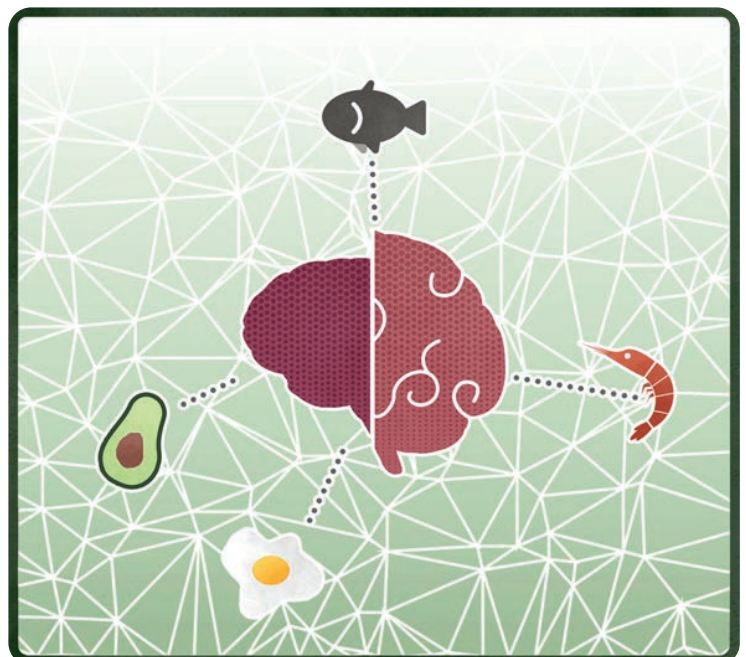
NUTRIPSYCHIATRY IN NEUROCOGNITIVE
DISORDERS

Jędrzej Stanek¹ ,
Oliwia Gawlik-Kotelnicka^{2*} 

¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, stanek.jedrzej@gmail.com

² Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

* oliwia.gawlik@umed.lodz.pl



Streszczenie: Rozdział skupia się na ocenie przydatności zastosowania nutraceutyków w profilaktyce i leczeniu chorób neuropoznawczych. Choroby te stanowią obecnie istotny problem kliniczny. Sama demencja dotyka miliony osób na całym świecie, a jej główna przyczyna, jaką jest choroba Alzheimera, obejmuje swym zasięgiem już ponad 47 milionów chorych, zaś liczba osób cierpiących na zespół otępienny zwiększa się dwukrotnie co około 5 lat. Na potencjalne korzyści ze stosowania nutraceutyków w profilaktyce i leczeniu chorób neurozwyrodnieniowych wskazują liczne wyniki badań, które często pozytywnie łączą rozmaite elementy odżywcze, jak chociażby nasycone kwasy tłuszczowe czy markery stresu oksydacyjnego, np. gamma-glutamylotranspeptydazę, z ryzykiem wystąpienia demencji. Natomiast inne składniki pokarmowe, jak wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WNKT), jednonienasycone kwasy tłuszczowe (JNKT), witaminy z grupy B, niejednokrotnie związane są ze zmniejszonym ryzykiem jej wystąpienia. Istnieje jednak także sporo kontrowersji w tej dziedzinie, gdyż niektóre badania w bezpośredni sposób negują ochronne działanie WNKT, witamin C oraz E, witamin z grupy B, flawonoidów, β -karotenu czy preparatów wieloskładnikowych. Choć istnieje raczej zgoda co do tego, że przemawiający za związkiem między wyżej wymienionymi czynnikami w diecie lub ich stężeniem we krwi krążącej a ryzykiem wystąpienia organicznych zaburzeń psychicznych, to nie wykazano dotychczas żadnego znaczenia (lub jest ono marginalne) tych nutraceutyków w leczeniu chorób neurozwyrodnieniowych.

Słowa kluczowe: nutraceutyki, dieta, otępienie, choroba Alzheimera

Abstract: This chapter focuses on the assessment of the applicability of nutraceuticals in the prophylaxis and treatment of neurocognitive disorders. Those diseases are currently of major clinical significance. Dementia alone affects millions of people worldwide, and from its main cause, Alzheimer's disease, 47 million people suffer nowadays and the number of people suffering from dementia doubles approximately every 5 years. There is a plethora of publications that point to the probable benefits of using nutraceuticals in neurocognitive disorders. Many nutrients like saturated fatty acids or markers of oxidative stress like gamma-glutamylotraspeptidase positively correlate with the risk of dementia while plenty of others like monounsaturated fatty acids (MUFA), polyunsaturated fatty acids (PUFA), vitamins B negatively correlate with this risk. However, there is also a lot of controversy in regard to this topic as some publications directly negate the protective properties of PUFA, vitamins C, E, B, flavonoids, β -carotene, or multivitamins. Although there is a consensus on the association of the above-mentioned factors and the risk of the development of neurocognitive disorders, the follow-up trials did not provide any, or only a marginal, usefulness of the nutraceuticals in the treatment of neurocognitive disorders so far.

Keywords: nutraceuticals, diet, dementia, Alzheimer disease

Wykaz skrótów

95% CI – 95-proc. przedział ufności (ang. *95% confidence interval*)
AD – choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*)
ADAS – Skala oceny choroby Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease assessment scale*)
ADAS-CoG – Skala oceny zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale*)
ALCAR – acetylo-L-karnityna (ang. *acetyl-L-carnitine*)
AA – kwas arachidonowy (ang. *arachidonic acid*)
BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)
CD – choroba naczyniowa mózgu (ang. *cerebrovascular disease*)
CDR – Skala klinicznej oceny stopnia otępienia (ang. *Clinical Dementia Rating Scale*)
CGI – Skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. *Clinical Global Impressions Scale*)
ChNS – choroba niedokrwienna serca
DHA – kwas dokozaheksaenowy (ang. *docosahexaenoic acid*)
DSST – test symboli cyfr (ang. *digit symbol substitution test*)
EPA – kwas eikozapentaenowy (ang. *eicosapentaenoic acid*)
FTD – otępienie czołowo-skroniowe (ang. *frontotemporal dementia*)
FTLD – zwyrodnienie czołowo-skroniowe (ang. *frontotemporal lobar degeneration*)
GGTP – gamma-glutamylotranspeptydaza
HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*)
HRQoL – jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of live*)
JNKT – jednonienasycone kwasy tłuszczowe
MCI – łagodne zaburzenia poznawcze (ang. *mild cognitive impairment*)
MMSE – Krótka skala oceny stanu psychicznego (ang. *Mini-Mental State Examination*)
n – liczebność
NAC – N-acetylocysteina
NKT – nasycone kwasy tłuszczowe
NPI – Kwestionariusz neuropsychiatryczny (ang. *neuropsychiatric Inventory*)
PD – choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*)
RCT – randomizowane badanie kliniczno-kontrolne (ang. *randomized controlled trial*)
SAM – S-adenozylometionina
SMD – standaryzowana różnica średnich (ang. *standardized mean difference*)
WNKT – wielonienasycone kwasy tłuszczowe
n-3 – kwasy tłuszczowe omega-3
n-6 – kwasy tłuszczowe omega-6

Wstęp

Choroby neuropoznawcze charakteryzują się przede wszystkim zaburzeniem funkcji poznawczych (głównie ubytkiem, który najczęściej jest nabyty). Na grupę tych schorzeń składają się takie jednostki chorobowe jak zespół otępienny, majaczenie, łagodne zaburzenia poznawcze (MCI) oraz amnezje (Gaebel i in., 2017). Mogą one mieć różnorodną etiologię. Zespół otępienny wynika głównie z choroby Alzheimera (AD), choroby naczyniowej mózgu (CD), demencji z ciałkami Lewy'ego oraz otępienia czołowo-skroniowego (FTD). Dane z krajów rozwijających się wskazują, że AD i CD, będące dwoma głównymi przyczynami zespołu otępiennego, stanowią odpowiednio 60% i 20% jego przypadków (Cao i in., 2020).

Zespół otępienny dotyka znacznego odsetka globalnej populacji. Jego prevalencja w populacji ogólnej jest wyższa w krajach Europy i Ameryki Północnej w porównaniu z krajami Azji, Afryki i Ameryki Południowej (Cao i in., 2020), jednak zarówno dla krajów rozwiniętych, jak i rozwijających się wynosi od 5% do 7%. Szacuje się, że bezwzględna liczba osób chorych na całym świecie na AD wyniosła 47 milionów w 2016 roku (Mortby i in., 2018), a liczba chorych na zespół otępienny zwiększa się około dwukrotnie co pięć lat (Cao i in., 2020).

Choroby neuropoznawcze stanowią też istotny problem socjoekonomiczny. Globalne koszty społeczne wynikające z AD wynoszą ponad 958 miliardów USD i przewidywany jest ich siedmiokrotny wzrost w ciągu najbliższych trzech dekad (Abbas i in., 2022). Chorzy z AD lub MCI mają w porównaniu z osobami zdrowymi nawet dwukrotnie większe wydatki związane z ochroną zdrowia, a ich przychód znacząco częściej spada poniżej poziomu ubóstwa. Niższe przychody wynikają także z mniejszego, wynoszącego 9,4%, wskaźnika zatrudnienia w porównaniu z osobami zdrowymi, u których wynosi on 21,4% (Kließ i in., 2021). Pacjenci z MCI wykazują także bardziej nasilone objawy depresyjne, pogorszoną jakość snu, mniejszą aktywność społeczną, zwiększone ogólne obciążenie psychiatryczne oraz obniżenie jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL) w porównaniu z populacją ogólną (Abbas i in., 2022).

Mimo iż choroby neuropoznawcze stanowią istotny problem kliniczny oraz socjoekonomiczny, leczenie przyczynowe wciąż często nie jest możliwe. W AD istotę problemu stanowi głównie fakt, iż procesy patofizjologiczne wywołujące demencję pojawiają się prawie dekadę przed ich manifestacją kliniczną. Nieznane są też żadne metody, które mogłyby całkowicie wyleczyć chorego z AD (Khan i in., 2020). Także w przypadku MCI nie istnieją skuteczne metody leczące przyczynowo. Obecnie jedyne możliwości terapeutyczne dotyczą złagodzenia objawów (Yener i in., 2021).

Zważywszy na wszystkie powyższe informacje, warto wziąć pod uwagę aktualne doniesienia o roli nutropsychiatrii zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu chorób neuropoznawczych.

2. Rola nutraceutyków i diety w profilaktyce chorób neuropoznawczych

2.1. Witamina B12 i foliany

Jedna z metaanaliz (Hersi i in., 2017) podsumowuje pięć przeglądów systematycznych analizujących związek pomiędzy folianami a ryzykiem rozwoju AD. Pierwszy przegląd wykazał, że niska podaż folianów w diecie koreluje dodatnio z ponaddwukrotnym wzrostem ryzyka zachorowania na AD. Drugi przegląd był oparty na ośmiu badaniach kohortowych. Jedno z nich wykazało związek pomiędzy stężeniem folianów w osoczu krwi a ryzykiem zachorowania na AD, natomiast dwa udowodniły, że większa zawartość folianów w spożywanych posiłkach jest związana z mniejszym ryzykiem zachorowania na AD. Trzeci przegląd systematyczny brał pod uwagę dwa badania kohortowe, z których jedno wykazało dwukrotne zwiększenie ryzyka zachorowania na AD powiązane z niskimi stężeniami folianów we krwi (porównywano stężenie < 11,8 nmol/l ze stężeniem > 15,2 nmol/l). Czwarty przegląd opierał się na wynikach dwóch badań mierzących wpływ stężenia folianów we krwi oraz ich spożycia na ryzyko zachorowania na AD. Oba badania wykazały, że niskie stężenia folianów we krwi są związane ze wzrostem ryzyka zachorowania na

AD, przy czym jedno badanie opisuje wzrost zachorowania o 100%, a drugie o 70%. Ponadto jedno ze wspomnianych badań dowodziło także, że wysokie ilości folianów w diecie są związane ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania na AD. Piąty przegląd wykazał, że niskie stężenia folianów w osoczu mają związek ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na AD. Podobna zależność nie została natomiast wykazana pomiędzy ilością folianów w diecie a ryzykiem zachorowania na AD. Biorąc pod uwagę wyniki wszystkich pięciu przeglądów systematycznych, autorzy metaanalizy doszli do wniosku, że stężenie folianów we krwi, jego suplementacja oraz ilość spożywanych folianów w diecie mają niejednoznaczny wpływ na ryzyko zachorowania na AD.

Flanagan i in. (2020) w swojej metaanalizie podsumowują, że większe spożycie witamin z grupy B, w szczególności folianów, jest związane z mniejszym ryzykiem zachorowania na AD oraz z mniejszym ryzykiem demencji w ogóle. Ponadto niższe stężenia folianów i witaminy B12 w osoczu wiążą się z wyższymi stężeniami homocysteiny. Te z kolei korelują dodatnio z wyższym ryzykiem utraty zdolności poznawczych, rozwoju otępienia, atrofii mózgu oraz rozwoju AD. W jednym z uwzględnionych w metaanalizie randomizowanych badań kliniczno-kontrolnych (RCT) na grupie 270 osób powyżej 70 roku życia wykazano, że codzienne spożycie 0,8 mg kwasu foliowego, 0,5 mg witaminy B12 oraz 20 mg witaminy B6 przez okres dwóch lat było związane z 30% mniejszą atrofią mózgu obserwowaną w badaniach MRI w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto u osób ze stężeniem homocysteiny powyżej mediany wspomniana suplementacja skutkowała wolniejszą utratą pamięci epizodycznej, pamięci semantycznej, a osoby te osiągały lepsze wyniki w badaniu za pomocą krótkiej skali oceny stanu psychicznego (MMSE). Istnieją jednak rozbieżności dotyczące korzystnego efektu witamin z grupy B. Część z badań uwzględnionych w metaanalizie nie wykazała, aby przyjmowanie witamin z grupy B związane było z jakąkolwiek korzyścią w porównaniu z grupą kontrolną. Przyczyną tych niezgodności może być fakt nieuwzględnienia kofaktorów, jak np. stężenia kwasów tłuszczowych omega-3 (n-3) w surowicy, które warunkowało pozytywną odpowiedź na suplementację witamin z grupy B w jednym z RCT uwzględnionych w metaanalizie.

Opisywana wcześniej metaanaliza (Hersi i in., 2017) bada także cztery przeglądy systematyczne sprawdzające związek między witaminą B12 a ryzykiem rozwoju AD. Pierwszy z przeglądów wykazuje, że nie istnieje żaden istotny związek pomiędzy wspomnianymi czynnikami. Drugi przegląd systematyczny zawiera wyniki pięciu badań kohortowych badających związek między witaminą B12 a ryzykiem rozwoju AD. Trzy spośród nich nie wykazały związku między tymi elementami. Jedno badanie uwzględniające łączne stężenie witaminy B12 i kwasu foliowego we krwi wykazało zależność pomiędzy ich zbyt niskimi stężeniami, a ponaddwukrotnym wzrostem ryzyka rozwoju AD. Trzy badania zanalizujące powiązanie między codziennym spożyciem witaminy B12 a ryzykiem rozwoju AD nie wykazały istotnego statystycznie związku. Trzeci przegląd systematyczny brał pod uwagę pięć badań kohortowych, cztery spośród nich nie znalazły istotnego statystycznie związku między ryzykiem rozwoju AD a niskim spożyciem witaminy B12 w diecie lub jej niskimi stężeniami w osoczu krwi. Czwarty przegląd systematyczny nie wykazał istotnego statystycznie związku pomiędzy stężeniami witaminy B12 w osoczu krwi a ryzykiem rozwoju AD. W podsumowaniu swojej metaanalizy badacze konkludują, że zarówno spożycie witaminy B12, jak i jej wysokie stężenie we krwi nie ma związku ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania na AD.

2.2. Witamina B6

Metaanaliza Hersi i in. (2017) na podstawie trzech przeglądów systematycznych analizuje związek między witaminą B6 a ryzykiem rozwoju AD. Pierwsze badanie wskazuje na brak związku między tymi czynnikami. Drugi przegląd, uwzględniający dwa badania kohortowe, także nie wykrył związku pomiędzy stężeniami witaminy B6 w osoczu krwi a ryzykiem rozwoju AD. W trzecim przeglądzie systematycznym przeanalizowano dane z czterech badań kohortowych: dwa z nich nie wykryły związku pomiędzy stężeniem witaminy B6 we krwi a ryzykiem rozwoju AD, a druga połowa wykazała niejednoznaczne wyniki. W podsumowaniu tego przeglądu systematycznego autorzy doszli do wniosku, że witamina B6 nie jest związana z ryzykiem zachorowania na otępienie w przebiegu choroby Alzheimera.

2.3. Witamina D

Metaanaliza Flanagan i in. (2020) wskazuje, że niedobory witaminy D (stężenia we krwi < 25 nmol/l) mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju otępienia, nie zostało to jednak jednoznacznie udowodnione. Dwa duże badania kohortowe wspomniane przez autorów, Framingham Heart Study oraz Uppsala Longitudinal Study of Adult Men, nie wykazały żadnego związku między niedoborem witaminy D a zwiększonym ryzykiem rozwoju otępienia.

Goodwill i Szoeki (2017) w swojej metaanalizie (na podstawie 26 badań obserwacyjnych uwzględniających łączną liczbę 20 750 badanych) wykazali, że niskie stężenia witaminy D we krwi (określane w zależności od badania od < 25 nmol/l do < 50 nmol/l) były związane z gorszymi funkcjami poznawczymi w porównaniu ze zdolnościami poznawczymi osób, u których stężenia te były wyższe (określane w zależności od badania od > 50 nmol/l do > 100 nmol/l).

2.4. Witaminy E i C

Metaanaliza Flanagan i in. (2020), która zawiera m.in. badanie kohortowe mierzące stężenia witaminy E we krwi w badaniach autopsyjnych 115 zmarłych, wykazała, że wyższe stężenia γ - tokoferolu były ściśle związane z mniejszą ilością amyloidu w preparatach sekcyjnych mózgu.

Metaanaliza Hersi i in. (Hersi i in., 2017) bierze pod uwagę cztery przeglądy systematyczne oraz jedno badanie pierwotne, które skupiają się na wpływie witaminy C i E na ryzyko rozwoju AD. Pierwszy przegląd systematyczny uwzględnia trzy badania kohortowe. Jedno z nich wykazało związek pomiędzy zwiększonym spożyciem witaminy C a zmniejszonym ryzykiem zachorowania na AD, a dwa z nich wskazały istotny statystycznie związek pomiędzy zwiększonym spożyciem witaminy E a ryzykiem rozwoju AD. Ponadto jedno badanie uwzględniało efekt równoczesnego spożywania witaminy E i C, jednak nie wykryło związku pomiędzy tym zachowaniem a ryzykiem rozwoju AD. Drugi przegląd systematyczny zawierał m.in. jedno badanie, które nie stwierdziło żadnego wpływu niskiego stężenia witaminy E na ryzyko zachorowania na AD. Trzeci przegląd systematyczny analizował cztery badania kohortowe. Trzy z nich nie wykryły związku pomiędzy ilością spożywanych witamin C lub E a ryzykiem rozwoju AD, natomiast jedno wykazało 18-procentowe zmniejszenie ryzyka zachorowania na AD przy zwiększeniu spożycia witaminy C lub E o jedno odchylenie standardowe. Czwarty przegląd systematyczny brał pod uwagę wyniki jedenastu badań. Sześć z nich nie wykryło istotnego statystycznie związku pomiędzy ilością spożywanej witaminy E i/lub C a rozwojem AD, trzy wykazały nieznaczne lub statystycznie nieistotne zmniejszenie ryzyka zachorowania na AD powiązane z analizowanymi witaminami, jedno dało dowody na istotny statystyczny związek tylko przy równoczesnej suplementacji witaminy C i E, natomiast ostatnie badanie okazało się niejednoznaczne. Jedno badanie pierwotne, bazujące na wynikach badania Rotterdam Study, wykazało, że wyższe spożycie witaminy C nie zmniejsza ryzyka zachorowania na AD, podczas gdy wyższe spożycie witaminy E jest związane z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zachorowania na AD. W podsumowaniu swojej metaanalizy Hersi i in. doszli do wniosku, że wpływ witamin E i C na ryzyko rozwoju AD jest niejednoznaczny.

Metaanaliza Wang i in. (2021) zbadała wpływ suplementacji witaminy E na ryzyko rozwoju AD przy uwzględnieniu pięciu badań kohortowych na łącznej liczbie 1313 osób. Trzy badania wykazały, że suplementacja witaminy E nie wpływa na obniżenie ryzyka wystąpienia AD, jedno badanie wykazało pozytywny efekt suplementacji, a ostatnie ujawniło możliwe korzyści z suplementacji witaminy E w kontekście ryzyka rozwoju AD. Zsumowany efekt wszystkich pięciu badań kohortowych nie wykazał jednak, żeby suplementacja witaminy E była skorelowana z częstością występowania AD.

2.5. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WNTK) i jednonienasycone kwasy tłuszczowe (JNTK)

Metaanaliza Flanagan i in. (2020) wskazuje, że wyższe stężenia kwasów tłuszczowych n-3 we krwi, w tym kwasu eikozapentaenowego (EPA), są związane z mniejszym ryzykiem rozwoju otępienia oraz mniejszą atrofią płątów skroniowych mózgu. Ponadto dwa z analizowanych przez autorów badań bezpośrednio

wskazują na wpływ większego stężenia kwasu dokozaheksaenowego (DHA) we krwi na zmniejszenie ryzyka rozwoju otępienia i poprawę pamięci u osób starszych.

Liu i in. (2022) w swoim badaniu przekrojowym zbadali grupę 2253 osób w wieku > 60 lat i wykazali, że zwiększone spożycie WNKT, w tym kwasów tłuszczowych n-6, dodatnio korelowało z wynikami testu symboli cyfr (DSST). Z kolei stężenie gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) w surowicy krwi jako markera stresu oksydacyjnego zostało ujemnie skorelowane z wynikiem tego samego testu. Wykazano także, że GGTP była częściowym mediatorem związku między stężeniami WNKT / kwasami n-3 / kwasami n-6 we krwi a wynikami DSST osiąganymi przez probantów.

Metaanaliza Zhang i in. (2016) podsumowuje 21 publikacji z łączną liczbą 181 580 uczestników, których obserwowano przez okres 2,1–21 lat. Wykazano, że spożywanie porcji ryby tygodniowo (przy czym nie określono dokładnie jej wielkości) jest związane z mniejszym ryzykiem rozwoju demencji oraz mniejszym ryzykiem zachorowania na AD. Przy wzroście przyjmowania WNKT o 8 g na dzień ryzyko względne rozwoju MCI oraz choroby Parkinsona (PD) wyniosły odpowiednio 0,71 i 0,90. Zwiększenie przyjmowania DHA już o 0,1 g na dzień jest z kolei skorelowane dodatnio ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju otępienia.

Metaanaliza Hersi i in. (2017) na podstawie 7 przeglądów systematycznych zawierających wyniki 12 badań podłużnych wskazuje, że istnieje związek między WNKT a ryzykiem rozwoju AD. Pierwszy przegląd systematyczny dowodzi, że spożycie kwasów tłuszczowych n-3 w postaci ryb (nie jest podana liczba i jakość posiłków) jest związane z mniejszym ryzykiem rozwoju AD. Drugi przegląd systematyczny wykazuje mniejsze ryzyko rozwoju AD związane ze spożyciem ryb (tu także nie podano liczby ani jakości posiłków) oraz związek między wyższym stężeniem kwasów tłuszczowych n-3 we krwi oraz niższym ryzykiem rozwoju AD. Trzeci przegląd systematyczny wykazuje 70-procentowe mniejsze ryzyko rozwoju AD przy spożyciu ryb w dawce powyżej 18,5 g na dzień w porównaniu z mniejszym spożyciem. Czwarty przegląd systematyczny oparto na sześciu badaniach kohortowych, z których tylko jedno wykazało istotne statystycznie obniżenie ryzyka zachorowania na AD związane ze spożyciem ryb, kwasów tłuszczowych n-3 i wysokim spożyciem DHA. Piąty przegląd systematyczny, oparty na dwóch badaniach, wskazuje na związek między zmniejszonym ryzykiem zachorowania na AD a WNKT. W opisywanej metaanalizie rodzaj danych nie jest homogeny (stężenia WNKT w osoczu krwi, dzienne spożycie WNKT). Szósty przegląd systematyczny opiera się na siedmiu badaniach kohortowych, z których trzy wykazały istotny statystycznie związek pomiędzy spożyciem ryb (nie są podane wielkości porcji) a ryzykiem rozwoju AD. Siódmy przegląd systematyczny nie zawierał żadnych RCT, nie został zatem uwzględniony we wnioskach. Opisywana metaanaliza wskazuje także na jedno badanie kohortowe, które badało związek stężenia DHA w osoczu krwi, jego spożycia w posiłkach oraz spożywania ryb z ryzykiem rozwoju AD. Wykazano, że spośród powyższych czynników tylko większe spożycie DHA w diecie oraz jego większe stężenie w osoczu krwi może obniżyć ryzyko rozwoju AD. Uwzględniając wszystkie siedem przeglądów systematycznych i pojedyncze badanie kohortowe, Hersi i in. dochodzą do wniosku, że nie istnieje wystarczająco dużo dowodów przemawiających za korzystnym efektem WNKT wobec zmniejszenia ryzyka rozwoju AD.

2.6. *Całościowa dieta*

Flanagan i in. (2020) w swojej metaanalizie na podstawie badań podłużnych oraz RCT wskazują, iż dieta śródziemnomorska jest związana z mniejszym ryzykiem rozwoju zaburzeń poznawczych. Jedno z uwzględnionych przez autorów badań po 6,5-letniej interwencji dietetycznej u osób w wieku 55–80 lat, w której zastosowano dietę śródziemnomorską, wykazało, że ten sposób odżywiania w połączeniu ze spożyciem oleju z oliwek jest związany z lepszymi wynikami w badaniach mierzących zdolności poznawcze. Podobne badanie, jednak obejmujące grupę wiekową 65–79 lat, z identyczną 12-miesięczną interwencją dietetyczną z zastosowaniem diety śródziemnomorskiej wykazało, że dokładniejsze przestrzeganie zasad dietetycznych skutkowało poprawą zdolności poznawczych oraz pamięci epizodycznej. Badanie przekrojowe HELIAD na grupie 1864 osób w wieku powyżej 65 lat wykazało związek pomiędzy stosowaniem diety śródziemnomorskiej a zmniejszonym ryzykiem rozwoju otępienia i lepszymi zdolnościami poznawczymi.

Hersi i in. (2017) w swojej metaanalizie (przeprowadzonej na podstawie czterech przeglądów systematycznych oraz jednego badania pierwotnego) także zbadali wpływ diety śródziemnomorskiej na ryzyko zachorowania na AD. Dwa przeglądy systematyczne wykryły związek między poziomem stosowania się do diety śródziemnomorskiej a zmniejszeniem ryzyka zachorowania na AD. Trzeci przegląd systematyczny takiej zależności nie wykrył. Czwarty przegląd analizował dane z czterech badań kohortowych, z których trzy były oparte o tę samą grupę badanych. Trzy z czterech analizowanych badań wykryły związek pomiędzy stosowaniem się do zasad diety śródziemnomorskiej a zmniejszeniem ryzyka zachorowania na AD. Autorzy we wnioskach piszą, że łączny efekt wszystkich tych badań wskazuje na to, iż ściślejsze przestrzeganie diety śródziemnomorskiej może wpływać na zmniejszenie ryzyka zachorowania na AD.

Na podstawie danych od 581 osób biorących udział w badaniu podłużnym Rush Memory and Aging Project (Agarwal i in., 2023) zbadano wpływ diety MIND oraz diety śródziemnomorskiej na patofizjologiczne cechy AD w badaniach sekcyjnych. Stosowanie się do powyższych wytycznych żywieniowych było związane z mniejszą liczbą patofizjologicznych cech AD oraz ze zmniejszoną ilością beta-amyloidu w mózgu w preparatach sekcyjnych w porównaniu z osobami, które takich diet nie stosowały. Wykazano ponadto, że osoby będące w najwyższym tercylu pod względem ilości spożywanych warzyw liściastych także wykazały mniej patofizjologicznych cech AD w porównaniu z osobami, które znajdowały się w najniższym tercylu.

Coelho-Júnior i in. (2021) w swojej metaanalizie zbadali wpływ diety śródziemnomorskiej na funkcje poznawcze u osób w wieku powyżej 60 lat. Analiza 19 badań przekrojowych uwzględnionych w metaanalizie na łącznej liczbie 19 834 osób bez zespołów otępiennych wykazała, że ściślejsze stosowanie się do zasad diety śródziemnomorskiej wiązało się lepszymi funkcjami poznawczymi mierzonymi przy pomocy MMSE, a także lepszą pamięcią osób badanych. Analiza 34 badań prospektywnych badających łączną liczbę 98 315 osób na przestrzeni od 3 do 12,6 lat wykazała, że osoby, które ściślej stosowały się do zasad diety śródziemnomorskiej, wykazywały wolniejszą utratę zdolności poznawczych.

Omawiając związek nawyków żywieniowych z zachorowaniem na choroby neuropoznawcze, warto wspomnieć też o badaniu Abbel i in. (2023). Opierając się na danych z norweskiego badania kohortowego HUNT i uwzględniając grupę 7381 osób w wieku powyżej 70 roku życia, autorzy doszli do wniosków, że spożycie co najmniej 8 kubków kawy dziennie było powiązane ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju otępienia u kobiet, a picie 4–5 kubków kawy dziennie – ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju otępienia u mężczyzn. Taką korelację wykazano jednak tylko u osób bez genotypu ApoE4. Badanie nie wykryło związku między spożywaniem herbaty a ryzykiem rozwoju otępienia.

2.7. Podsumowanie

Podsumowując, możemy zauważyć, że żaden składnik odżywczy brany pod uwagę pojedynczo nie wykazuje jednoznacznie korzystnego efektu na zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób neuropoznawczych. Jednak ze względu na brak konkluzyjnych dowodów działanie takie mogłyby mieć witaminy D, E oraz C, a także WNKT i JNKT. Zatem rozsądne wydaje się przeprowadzenie dalszych badań w tym zakresie. Inaczej natomiast jest w przypadku diet MIND oraz śródziemnomorskiej – oba style żywienia wykazały korzystny efekt na zmniejszenie ryzyka zachorowania na AD. Zalecenia dotyczące stosowania tych diet mogą stanowić skuteczne działanie profilaktyczne u pacjentów zagrożonych ryzykiem wystąpienia AD. Szczegółowe podsumowanie roli nutraceutyków i diety w profilaktyce chorób neuropoznawczych zostało zestawione w Tabeli 1.

Tabela 1. Podsumowanie roli nutraceutyków i diety w profilaktyce chorób neuropoznawczych.

Czynnik	Opis	Korzystny efekt
foliany	Stężenie we krwi, suplementacja i ilość czynnika w diecie ma niejednoznaczny efekt na ryzyko zachorowania na AD	niejednoznaczny
witamina B12	Stężenie we krwi i ilość czynnika w diecie nie ma wpływu na ryzyko zachorowania na AD	brak
witamina B6	Stężenie we krwi nie ma wpływu na ryzyko zachorowania na AD	brak
witamina D	Stężenie we krwi ma możliwy wpływ na ryzyko zachorowania na AD	niejednoznaczny
witamina E i C	Stężenie we krwi, suplementacja i ilość czynnika w diecie ma niejednoznaczny efekt na ryzyko zachorowania na AD	niejednoznaczny
WNKT i JNKT	Stężenie we krwi i ilość czynnika w diecie ma niejednoznaczny efekt na ryzyko zachorowania na AD	niejednoznaczny
dieta MIND	Stosowanie się do zasad diety zmniejsza ryzyko zachorowania na AD	korzystny
dieta śródziemnomorska	Stosowanie się do zasad diety zmniejsza ryzyko zachorowania na AD	korzystny

3. Rola nutraceutyków w leczeniu chorób neuropoznawczych

3.1. Witamina B6, witamina B12 i foliany

McCleery i in. (2018) w swojej metaanalizie podsumowują wyniki pięciu RCT na łącznej grupie 879 osób. W każdym badaniu zastosowana interwencja dietetyczna była inna. W pierwszym badaniu probanci otrzymywali 0,5 mg witaminy B12, 20 mg witaminy B6 i 0,8 mg kwasu foliowego dziennie przez okres dwóch lat. W drugim badaniu był to 1 mg witaminy B12 lub 1 mg witaminy B12 z 0,4 mg kwasu foliowego dziennie przez okres 24 tygodni. W trzecim badaniu zastosowano 0,4 mg kwasu foliowego dziennie przez okres sześciu miesięcy. W czwartym interwencja polegała na podawaniu 0,5 mg witaminy B12, 2 mg kwasu foliowego i 25 mg witaminy B6 dziennie przez okres pięciu lat. W ostatnim przytaczanym badaniu probanci otrzymywali 0,4 mg witaminy B12, 5 mg kwasu foliowego i 50 mg witaminy B6 dziennie przez okres jednego roku. W podsumowaniu autorzy podają, że znaleziono tylko dowody niskiej jakości na poprawę funkcji poznawczych po zastosowanych interwencjach dietetycznych. Wykazano też znikomy efekt w zakresie poprawy konkretnych funkcji poznawczych jak pamięć epizodyczna, funkcji wykonawczych czy szybkości operacji. Poza tymi wnioskami wynikającymi ze wszystkich RCT jedno z badań nie wykryło żadnego związku między interwencją dietetyczną a jakością życia, jedno badanie wykazało korzystny efekt zastosowanej

interwencji dietetycznej wobec zapobieganiu atrofii mózgu na przestrzeni dwóch lat, a jeszcze inne ujawniło, że u osób ze stężeniami homocysteiny powyżej mediany zastosowanie suplementacji witamin z grupy B może mieć korzystny efekt w stosunku do pamięci epizodycznej.

Wang i in. (2022) w swojej metaanalizie na podstawie 95 badań (25 RCT, 20 badań kohortowych i 50 badań przekrojowych) na łącznej liczbie 46 175 uczestników analizowali wpływ suplementacji witamin z grupy B na zmniejszenie ryzyka utraty funkcji poznawczych. Funkcje poznawcze analizowano na podstawie krótkiej skali oceny stanu psychicznego (MMSE). Metaanaliza ta wykazała, że suplementacja witaminami z grupy B przez okres co najmniej roku może mieć korzystny wpływ na funkcje poznawcze u osób zdrowych w porównaniu z grupami placebo, w których częściej dochodziło do utraty tych funkcji. Nie wykazano jednak takiego efektu u osób, które na początku suplementacji chorowały na zespół otępienny.

3.2. Witamina D

Wpływ witaminy D na poprawę funkcji poznawczych badano w metaanalizie Goodwill i Szoeki (2017). Autorzy uwzględnili trzy badania interwencyjne na łącznej liczbie 314 probantów poddanych suplementacji witaminy D przez maksymalny okres sześciu tygodni. Badanie nie wykazało korzyści z interwencji dietetycznej wobec poprawy zdolności poznawczych w porównaniu z grupą kontrolną.

3.3. Witaminy E i C

W metaanalizie przeprowadzonej przez McCleery i in. (2018) przeanalizowano m.in. jedno RCT, które na grupie 769 osób w wieku 55–90 lat z MCI badało wpływ suplementacji witaminy E na funkcje poznawcze mierzone za pomocą MMSE w porównaniu z grupą placebo. Zastosowane interwencje dietetyczne polegały na codziennej podaży 2000 IU witaminy E w postaci dwóch dawek po 1000 IU oraz preparatu wieloskładnikowego zawierającego 15 IU witaminy E przez trzy lata. Autorzy podają, że badanie nie wykazało żadnego istotnego statystycznie korzystnego efektu zastosowanej interwencji dietetycznej na funkcje poznawcze, w tym pamięć epizodyczną, funkcje wykonawcze czy wynik w badaniu skalą ogólnego wrażenia klinicznego (CGI). Nie odnotowano także zmian w liczbie działań niepożądanych czy wysokości śmiertelności w związku z zastosowaną interwencją dietetyczną w stosunku do grupy placebo.

Metaanaliza Wang i in. (2021) badała wpływ suplementacji witaminy E na progresję AD na podstawie trzech RCT. Interwencja dietetyczna pierwszego RCT trwała przez 24 miesiące i polegała na podaży 85 probantom pierwszej grupy kontrolnej samej witaminy E w dawce 2000 IU dziennie oraz podaży 85 probantom drugiej grupy kontrolnej witaminy E w tej samej dawce wraz z selegiliną. Druga interwencja dietetyczna trwała przez 6 miesięcy, a 19 probantom podawano witaminę E w dawce 800 IU na dzień. Trzecia interwencja dietetyczna trwała 6–48 miesięcy, a interwencja dietetyczna polegała na podaży 140 probantom witaminy E w dawce 2000 IU na dzień oraz podaży 139 badanym witaminy E w dawce 2000 IU jako dodatku do memantyny. Dwa RCT wykazały korzystny wpływ interwencji wobec kontroli. Nie wykazano jednak poprawy funkcji poznawczych i jakości życia.

3.4. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WNKT) i jednonienasycone kwasy tłuszczowe (JNKT)

Flanagan i in. (2020) w swojej metaanalizie zawarli dwa RCT zajmujące się tematyką leczenia zaburzeń poznawczych przy użyciu kwasów tłuszczowych n-3. Jedno z przytaczanych RCT nie wykazało żadnych korzyści ze spożywania kwasów tłuszczowych n-3 na funkcje poznawcze osób zdrowych, podczas gdy drugie badanie przy podaży dawki DHA 800 mg na dzień oraz 1000 mg na dzień nie wykazało korzyści z zastosowania DHA wobec zdolności poznawczych pacjentów z AD lub MCI.

W metaanalizie Araya-Quintanilla i in. (2020) badano wpływ suplementacji kwasów tłuszczowych n-3 i n-6 na chorych na AD. Uwzględniono łącznie sześć RCT na łącznej grupie 758 pacjentów. Pierwsza interwencja dietetyczna polegała na podaży 240 mg kwasu arachidonowego (ARA) oraz 240 mg DHA dziennie przez okres 90 dni, druga – na podaży 1700 mg DHA, 600 mg EPA oraz 4 mg witaminy E dziennie przez okres jednego roku. W trzeciej próbie pacjentom podawano 1000 mg EPA i 700 mg DHA dziennie w czasie

24 tygodni. Czwarta interwencja dietetyczna polegała na podaży 2000 g DHA dziennie przez okres 18 miesięcy, w piątej zastosowano 675 mg DHA i 975 mg EPA dziennie przez okres jednego roku, a w szóstej 600 mg EPA i 625 mg DHA przez okres czterech miesięcy. Grupą kontrolną była grupa placebo. Narzędzia badawcze, których użyto: MMSE, skala oceny zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera (ADAS-CoG), skala klinicznej oceny stopnia otępienia (CDR) i kwestionariusz neuropsychiatryczny (NPI). W żadnym z analizowanych badań nie wykazano istotnej statystycznie korzyści z suplementacji kwasów tłuszczowych n-3 lub n-6 wobec zdolności poznawczych pacjentów.

3.5. Preparaty wieloskładnikowe

Metaanaliza Haider i in. (2020) zbadała wpływ suplementacji preparatami wieloskładnikowymi na chorych z zespołami otępiennymi w postaci AD lub FTLD. Cztery uwzględnione RCT analizowały różne interwencje dietetyczne na łącznej grupie 377 pacjentów. W dwóch różnych badaniach pacjentom podawano 400 ug kwasu foliowego, 6 ug witaminy B12, 30 IU alfa-tokoferolu, 400 mg S-adenozylometioniny (SAM), 600 mg N-acetylocysteiny (NAC) i 500 mg acetylo-L-karintyny przez okres 12 tygodni. W trzecim badaniu pacjentom podawano preparat żywieniowy Souvenaid (zawierający białka, tłuszcze, węglowodany, witaminy i składniki mineralne oraz olej rybi, urydynę i cholinę) przez okres 24 tygodni, a w czwartym badaniu zastosowano 430 mg DHA i 150 mg EPA przez okres 24 tygodni. Żadne z czterech badań nie wykazało korzystnego wpływu zastosowania preparatów wieloskładnikowych na objawy neuropsychiatryczne, których natężenie mierzono przy użyciu MMSE lub NPI. Nie wykazano także zwiększonej liczby działań niepożądanych w stosunku do grupy placebo.

3.6. Podsumowanie

Podsumowując, podobnie jak w przypadku prewencji wystąpienia chorób neuropoznawczych, tak i przy ich leczeniu żaden z opisanych powyżej składników odżywczych nie wykazał jednoznacznie korzystnego efektu na przebieg choroby przy próbie jego suplementacji. Warto jednak zauważyć, że wyniki badań dotyczących witamin B6, B12 i folianów okazały się niekonkluzywne. Należałoby zatem podjąć dalsze działania mające na celu ostateczną weryfikację przydatności szeroko rozumianych nutraceutyków w leczeniu chorób otępiennych. Szczegółowe podsumowanie roli nutraceutyków w leczeniu chorób neuropoznawczych zostało zestawione w Tabeli 2.

Tabela 2. Podsumowanie roli nutraceutyków w leczeniu chorób neuropoznawczych.

Czynnik	Opis	Korzystny efekt
foliany	Suplementacja czynnika w diecie ma niejednoznaczny efekt na przebieg AD	niejednoznaczny
witamina B12	Suplementacja czynnika w diecie ma niejednoznaczny efekt na przebieg AD	niejednoznaczny
witamina B6	Suplementacja czynnika w diecie ma niejednoznaczny efekt na przebieg AD	niejednoznaczny
witamina D	Suplementacja czynnika w diecie nie ma efektu na przebieg AD	brak

Tabela 2. Podsumowanie roli nutraceutyków w leczeniu chorób neuropsychicznych (cd.)

witamina E i C	Suplementacja czynnika w diecie nie ma efektu na przebieg AD	brak
WNKT i JNKT	Suplementacja czynnika w diecie nie ma efektu na przebieg AD	brak
preparaty wieloskładnikowe	Suplementacja czynnika w diecie nie ma efektu na przebieg AD	brak

4. Wnioski

Przytoczone wyżej badania wskazują na potencjalne korzyści z zastosowania nutraceutyków u osób z chorobami otępiennymi, choć ich rola może być bardziej istotna w prewencji niż leczeniu. Warto też wskazać, że zaburzenia żywienia są istotnym problemem u osób z AD, a utrata masy ciała, wskazująca na niedożywienie, jest czynnikiem ryzyka śmiertelności u pacjentów z tą chorobą. Aż 40% chorych na AD jest niedożywiona w porównaniu z 25% osób zdrowych w tym samym wieku. Jak piszą Allen i in. (2013), zapewnienie doustnych suplementów diety u tych chorych może być skuteczne w redukowaniu liczby chorych niedożywionych (Allen i in., 2013). Zhao i in. (2013) wskazują na występowanie często niższych stężeń witaminy D we krwi u osób z AD w porównaniu z populacją ogólną – jej odpowiednia suplementacja może niwelować ryzyko depresji, osteoporozy, chorób przyzębia, a także chorób sercowo-naczyniowych (Zhao i in., 2013). Inne badanie wskazało, że skuteczne jest stosowanie menatetrenonu (witaminy K2) u osób z chorobą Alzheimera, chorobą Parkinsona czy pacjentów po udarze, czyli w grupie podatnej na upadki i niedożywienie, w prewencji złamań kości biodrowej oraz kości innych niż kręgi kręgosłupa (Iwamoto i in., 2012). Warto także wspomnieć o analizie opartej na badaniu Farmingham, w której obserwowano 3632 osoby przez 38 lat. W badaniu tym szukano związku między BMI a ryzykiem demencji w wieku średnim (40–49 lat) i późnym (> 70 lat). Wyniki wykazały, iż otyłość w wieku średnim istotnie korelowała z wystąpieniem demencji. Zauważono jednak, że wraz ze wzrostem wieku badanych ryzyko wystąpienia demencji skorelowanej z BMI malało. I tak, już u pacjentów > 50 r.ż. BMI < 22 było związane z większym ryzykiem wystąpienia choroby, a BMI > 22 ryzyko to zmniejszało (Li i in., 2021). Wydaje się więc uzasadnione ścisłe kontrolowanie stanu odżywienia u chorych z demencją i suplementacja, w razie potrzeby, odpowiednich składników odżywczych. Być może nie wpłyną one na zdolności poznawcze pacjentów, mogą się jednak przyczynić do polepszenia komfortu życia oraz uniknięcia innych chorób mogących wpływać niekorzystnie na przeżycie chorych.

Bibliografia

- Abbel D., Åsvold B.J., Kolberg M., Selbæk G., Noordam R., Skjellegrind H.K. 2023. The Association between Coffee and Tea Consumption at Midlife and Risk of Dementia Later in Life: The HUNT Study. *Nutrients* 15(11), nr art. 2469. DOI: [10.3390/nu15112469](https://doi.org/10.3390/nu15112469).
- Agarwal P., Leurgans S.E., Agrawal S., Aggarwal N.T., Cherian L.J., James B.D., Dhana K., Barnes L.L., Bennett D.A., Schneider J.A. 2023. Association of Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay and Mediterranean Diets With Alzheimer Disease Pathology. *Neurology* 22(100), str. 2259–2268. DOI: [10.1212/WNL.0000000000207176](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207176).
- Allen V., Methven L., Gosney M. 2013. The influence of nutritional supplement drinks on providing adequate calorie and protein intake in older adults with dementia. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 17(9), str. 752–755. DOI: [10.1007/s12603-013-0364-5](https://doi.org/10.1007/s12603-013-0364-5).

- Araya-Quintanilla F., Gutiérrez-Espinoza H., Sánchez-Montoya U., Muñoz-Yañez M.J., Baeza-Vergara A., Petersen-Yanjarí M., Fernández-Lecaros L. 2020. Effectiveness of omega-3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurología* 35(2), str. 105–114.
DOI: [10.1016/j.nrleng.2017.07.014](https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2017.07.014).
- Cao Q., Tanb C., Xub W., Hub H., Caoc X., Dongd Q., Tana L., Yu J. 2020. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 73(3), str. 1157–1166. DOI: [10.3233/JAD-191092](https://doi.org/10.3233/JAD-191092).
- Coelho-Júnior H.J., Antonia Trichopoulou A., Francesco Panza F. 2021. Cross-sectional and longitudinal associations between adherence to Mediterranean diet with physical performance and cognitive function in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 70, nr art. 101395.
DOI: [10.1016/j.arr.2021.101395](https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101395).
- Flanagan E., Lamport D., Brennan L., Burnet P., Calabrese V., Cunnane S.C., de Wilde M.C., Dye L., Farrimond J.A., Lombardo N.E., Hartmann T., Hartung T., Kalliomäki M., Kuhnle G.G., La Fata G., Sala-Vila A., Samieri C., Smith A.D., Spencer J.P.E., Thuret S., Tuohy K., Turrioni S., Vanden Berghe W., Verkuyl M., Verzijden K., Yannakoulia M., Geurts L., Vauzour D. 2020. Nutrition and the ageing brain: Moving towards clinical applications. *Ageing Research Reviews* 62, nr art. 101079. DOI: [10.1016/j.arr.2020.101079](https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101079).
- Gaebel W., Zielasek J., Reed G.M. 2017. Mental and behavioural disorders in the ICD-11: concepts, methodologies, and current status. *Psychiatria Polska* 51(2), str. 169–195. DOI: [10.12740/PP/69660](https://doi.org/10.12740/PP/69660).
- Goodwill A.M., Szoce C. 2017. A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition. *Journal of the American Geriatrics Society* 65(10), str. 2161–2168. DOI: [10.1111/jgs.15012](https://doi.org/10.1111/jgs.15012).
- Haider S., Schwarzingen A., Stefanac S., Soysal P., Smith L., Veronese N., Dorner T.E., Grabovac I. 2020. Nutritional supplements for neuropsychiatric symptoms in people with dementia: A systematic review and meta-analysis neuropsychiatric syndromes, nutritional supplements, people with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 35(11), str. 1285–1291. DOI: [10.1002/gps.5407](https://doi.org/10.1002/gps.5407).
- Hersi M., Irvine B., Gupta P., Gomes J., Birkett N., Krewski D. 2017. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *NeuroToxicology* 61, str. 143–187. DOI: [10.1016/j.neuro.2017.03.006](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.03.006).
- Iwamoto J., Matsumoto H., Takeda T. 2012. Efficacy of Menatetrenone (Vitamin K 2) against Non-Vertebral and Hip Fractures in Patients with Neurological Diseases Meta-Analysis of Three Randomized, Controlled Trials. *Clinical Drug Investigation* 29, str. 471–479. DOI: [10.2165/00044011-200929070-00005](https://doi.org/10.2165/00044011-200929070-00005).
- Jinlei L., Prajakta J., Ting F.A.A., Chunyu L., Sanford A., Sherral D., Rhoda A. 2021. Original Contribution Mid-to Late-Life Body Mass Index and Dementia Risk: 38 Years of Follow-up of the Framingham Study. *American Journal of Epidemiology* 190(12), str. 2503–2510. DOI: [10.1093/aje/kwab096](https://doi.org/10.1093/aje/kwab096).
- Khan S., Barve K.H., Kumar M.S. 2020. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology* 18(11), str. 1106–1125.
DOI: [10.2174/1570159X18666200528142429](https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429).
- Kosaner K.M., Martins R., Connolly M.P. 2021. Major Cost Drivers in Assessing the Economic Burden of Alzheimer's Disease: A Structured, Rapid Review. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 8(3), str. 362–370.
DOI: [10.14283/JPAD.2021.17/TABLES/3](https://doi.org/10.14283/JPAD.2021.17/TABLES/3).
- Liu D., Zhou L., Yang M., McIntyre R.S., M.D., Cao B. 2022. Oxidative Stress Mediates the Association Between Dietary Fat Intake and Cognition in US Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 30(7), str. 761–773.
DOI: [10.1016/j.JAGP.2022.01.001](https://doi.org/10.1016/j.JAGP.2022.01.001).
- McCleery J., Abraham R.P., Denton D.A., Rutjes A.W., Chong L., Al-Assaf A.S., Griffith D.J., Rafeeq S., Yaman H., Malik M.A., Nisio M.D., Martínez G., Vernooij R.W., Tabet N. 2018. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11, nr art. CD011905. DOI: [10.1002/14651858.CD011905.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011905.pub2).
- Mortby M. E., Black S. E., Gauthier S., Miller D., Porsteinsson A., Smith E. E., Ismail, Z. 2018. Dementia clinical trial implications of mild behavioral impairment. *International Psychogeriatrics* 30(2), str. 171–175.
DOI: [10.1017/S1041610218000042](https://doi.org/10.1017/S1041610218000042).

- Tahami Monfared A.A., Byrnes M.J., White L.A., Zhang Q. 2022. The Humanistic and Economic Burden of Alzheimer's Disease. *Neurology and Therapy* 11, str. 525–551. DOI: [10.1007/s40120-022-00335-x](https://doi.org/10.1007/s40120-022-00335-x).
- Wang W., Jiao L., Huizhen Z., Xiaokai W., Xiaofeng Z. 2021. Effects of vitamin E supplementation on the risk and progression of AD: a systematic review and meta-analysis. *Nutritional Neuroscience* 24(1), str. 13–22. DOI: [10.1080/1028415X.2019.1585506](https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1585506).
- Wang Z., Zhu W., Xing Y., Jia J., Tang Y. 2022. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews* 80(4), str. 931–949. DOI: [10.1093/NUTRIT/NUAB057](https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUAB057).
- Ya-Xin C., Ning L., Xiao-Ling L., Si-Hong Y., Yan-Ping W., Nan-Nan S. 2021. Diagnosis and Treatment for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements. *Frontiers in Neurology* (12), nr art. 719849. DOI: [10.3389/fneur.2021.719849](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.719849).
- Yu Z., Jingnan C., Jieni Q., Yingjun L., Jianbing W., Jingjing J. 2016. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition* 103(2), str. 330–370. DOI: [10.3945/ajcn.115.124081](https://doi.org/10.3945/ajcn.115.124081).
- Zhao Y., Sun Y., Ji H.F., Shen L. 2013. Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A meta-analysis. *Nutrition* 29(6), str. 828–832. DOI: [10.1016/j.nut.2012.11.018](https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.11.018).

NUTRIPSYCHIATRIA W SCHIZOFRENII

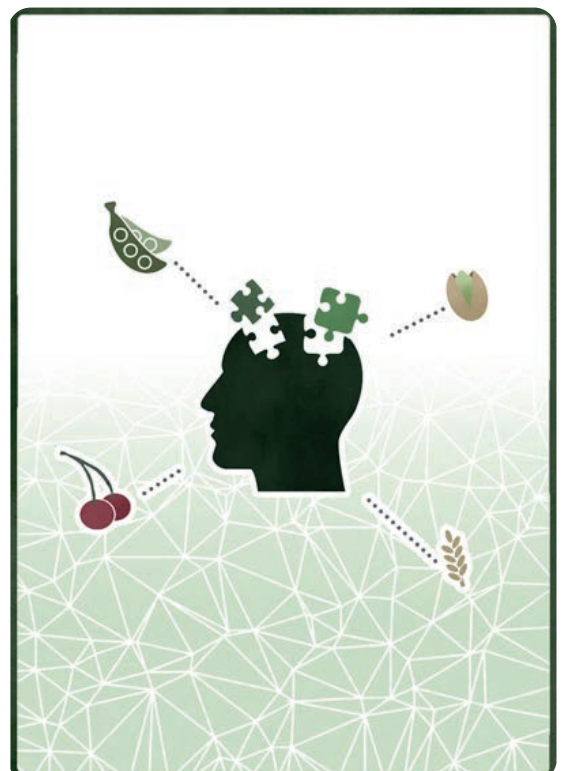
NUTRIPSYCHIATRY IN SCHIZOPHRENIA

Kinga Węglewska¹ ,
Oliwia Gawlik-Kotelnicka^{2*} 

¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, kinga.weglewska@stud.umed.lodz.pl

² Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

* oliwia.gawlik@umed.lodz.pl



Streszczenie: Celem niniejszego rozdziału jest podsumowanie dostępnej literatury naukowej na temat interwencji żywieniowych uzupełniających standardową terapię zaburzeń psychiatrycznych, głównie schizofrenii. Zgodnie z dostępną literaturą zastosowanie N-acetylocysteiny w grupie pacjentów ze schizofrenią przyczyniło się do zmniejszenia nasilenia objawów, poprawy funkcji kognitywnych, łagodziło akatyzę oraz wpływało pozytywnie na wyniki badań neuroobrazowych. Suplementacja wielonienasyconych kwasów tłuszczowych wpływała korzystnie na poziom objawów chorych, szczególnie u chorych z pierwszym w życiu epizodem psychozy. Oprócz tego obniżała częstość konwersji do psychozy w grupie o bardzo wysokim ryzyku jej wystąpienia. Wyniki badań dotyczące stosowania sarkozyny wśród osób z zaburzeniami psychiatrycznymi nie są spójne. Istotny wpływ na przebieg kliniczny został osiągnięty u pacjentów w stabilnej fazie choroby. Podawanie witamin C oraz E przyczyniło się do obniżenia markerów stresu oksydacyjnego, ponadto witamina C poprawiała wyniki pacjentów w krótkiej skali oceny psychiatrycznej. Zastosowanie połączenia obu witamin spowodowało jednak nasilenie objawów psychozy. Dostępne badania wskazują ponadto na użyteczność witaminy E w leczeniu późnych dyskinez, które mogą być powikłaniem długotrwałego przyjmowania klasycznych leków przeciwpsychotycznych. Suplementowanie witamin z grupy B wywierało efekt w postaci łagodzenia objawów schizofrenii oraz zmian w ośrodkowym układzie nerwowym obrazowanym metodą rezonansu magnetycznego, jednak tylko pod warunkiem zastosowania metylowanej formy kwasu foliowego. Wyniki pojedynczych, randomizowanych prób podawania witaminy D oraz cynku pacjentom z psychozą wskazują zarówno na korzystny efekt ich stosowania, jak i jego brak. Obszar ten wymaga dalszych badań. Zastosowanie diety typu śródziemnomorskiego poprzez modyfikację szlaków zapalnych i metabolicznych oraz korzystny wpływ na funkcje kognitywne może stanowić obiecującą interwencję u pacjentów ze schizofrenią.

Słowa kluczowe: schizofrenia, N-acetylocysteina, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, witaminy, dieta typu śródziemnomorskiego

Abstract: The purpose of this chapter is to summarize the available scientific literature on nutritional interventions to supplement standard therapy for psychotic disorders, primarily schizophrenia. According to the current knowledge, the use of N-acetylcysteine in a group of patients with schizophrenia reduced symptoms, improved cognitive functions, alleviated akathisia, and had a positive effect on neuroimaging findings. Supplementation with polyunsaturated fatty acids appeared to have a beneficial effect on the severity of symptoms, especially in patients with their first episode of psychosis. In addition, it reduced the rate of conversion to psychosis in the group at ultra-high risk of developing it. A significant effect of the use of sarcosine on the clinical course was achieved in patients in the stable phase of the disease. Administration of vitamin C might be useful, but vitamin E did not significantly affect symptomatology. Moreover, the use of a combination of both vitamins resulted in increased symptoms of psychosis. However, available studies indicate the usefulness of vitamin E in the treatment of late dyskinesias. Supplementation of B vitamins had an effect on improving symptoms of schizophrenia and changes in the central nervous system in the magnetic resonance imaging, but only if the methylated form of folic acid was used. The results of few randomized trials of administration of vitamin D and zinc to patients with psychosis indicated both beneficial and no effect from their use. Moreover, the use of a Mediterranean-type diet through modification of inflammatory and metabolic pathways and effects on improving cognitive function may be a beneficial intervention in patients with schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, N-acetylcysteine, polyunsaturated fatty acids, vitamins, Mediterranean diet

Wykaz skrótów

AA – kwas arachidonowy (ang. *arachidonic acid*)

BPRS – Krótka skala oceny psychiatrycznej (ang. Brief Psychiatric Rating Scale)
CGI-I – Skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę (ang. Clinical Global Impression-Improvement)

CGI-S – Skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. Clinical Global Impression-Severity)

DASH – interwencje dietetyczne hamujące nadciśnienie tętnicze (ang. *dietary approaches to stop hypertension*)

DHA – kwas dokozaheksaenowy (ang. *docosahexaenoic acid*)

EPA – kwas eikozapentaenowy (ang. *eicosapentaenoic acid*)

FES – pierwszy epizod schizofrenii (ang. *first-episode schizophrenia*)

gFA – uogólniona frakcyjna anizotropia (ang. *generalized fractional anisotropy*)

GSH – glutation

GSSG – glutation (forma utlenowana)

LA – kwas linolenowy (ang. *linoleic acid*)

NAC – N-acetylocysteina

NMDA – N-metylo-D-asparaginian

PANSS – Skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale)

SCFA – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short-chain fatty acids*)

UHR – bardzo wysokie ryzyko (ang. *ultra-high risk*)

WBC – krwinki białe (ang. *white blood cells*)

WNKT – wielonienasycone kwasy tłuszczowe

1. Wprowadzenie

Na przestrzeni ostatnich lat naukowcy skupiają się na poszukiwaniu interwencji żywieniowych mogących wspomóc leczenie zaburzeń psychicznych, w tym schizofrenii. Celem niniejszego rozdziału jest podsumowanie dostępnej literatury na temat zastosowania konkretnych rodzajów diet i suplementacji określonych składników odżywczych u pacjentów z rozpoznaną schizofrenią, a także w grupie wysokiego ryzyka jej wystąpienia, wpływu tych interwencji na poziom objawów i przebieg kliniczny choroby.

2. N-acetylocysteina

Zależność pomiędzy zaburzonym przekazywaniem glutaminergicznym i objawami schizofrenii wykazano dzięki mechanizmowi działania niekompetycyjnych antagonistów receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), takich jak fencyklidyna i ketamina. Psychoza indukowana tymi związkami objawia się nie tylko objawami pozytywnymi, charakterystycznymi raczej dla zaburzeń przemian dopaminy, ale także objawami negatywnymi i deficytami poznawczymi. Wywołanie objawów typowych dla schizofrenii za pomocą fencyklidyny i ketaminy sugeruje, iż dysfunkcja lub dysregulacja neurotransmisji zależnej od receptora NMDA może stanowić kluczowy element patogenezy tej choroby (Tsai i in., 2004). To założenie potwierdzają zmiany stwierdzone pośmiertnie w mózgach chorych na schizofrenię, bowiem ekspresja receptorów NMDA we wzgórzu jest u nich znacząco niższa niż u zdrowych osób (Ibrahim i in., 2000).

Glutation (dalej GSH) bierze udział w modulowaniu aktywności wspomnianego receptora NMDA poprzez przyłączanie do niego glutaminianu (Dean i in., 2011). Badania na zwierzętach sugerują związek między niedoborem glutationu (obserwowanym w schizofrenii) a upośledzeniem plastyczności synaptycznej w mózgu oraz hipofunkcją receptora NMDA (Steullet i in., 2006).

Dysregulacja układu glutaminergicznego może ostatecznie prowadzić do neurodegeneracji i w konsekwencji – do rozwinięcia objawów choroby, dlatego też związek pomiędzy GSH a systemem glutaminergicznym cieszy się zainteresowaniem badaczy.

Doustne podawanie glutationu jest związane z bardzo szybkim metabolizmem wątrobowym i jelitowym oraz słabym przenikaniem przez barierę krew–mózg, przez co poziom GSH nie jest przywracany do pożądanego (Witschi i in., 1992). Z kolei N-acetylocysteina (NAC) przeciwnie – podawana per os charakteryzuje się szybkim wchłanianiem z przewodu pokarmowego, co prowadzi do wzrostu stężenia glutationu w osoczu. Ponadto NAC w dużym stopniu przechodzi przez barierę krew–mózg i przez to służy jako prekursor do produkcji GSH w ośrodkowym układzie nerwowym (Farokhnia i in., 2013; Witschi i in., 1992).

Zgodnie z wynikami trwającego 24 tygodnie randomizowanego badania kontrolowanego placebo, przeprowadzonego w 2008 roku przez Berka i in. (2008) wynika, że dodatkowe podawanie N-acetylocysteiny w dawce 2 g na dzień pacjentom przyjmującym leki przeciwpsychotyczne wspomaga funkcjonowanie chorych (na podstawie punktów uzyskiwanych w skalach: PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale (z wyjątkiem subskali dla objawów pozytywnych), CGI-I – Clinical Global Impression-Improvement oraz CGI-S – Clinical Global Impression-Severity). Suplementacja NAC okazała się mieć też korzystny wpływ na aktywność, która może być powikłaniem leczenia neuroleptykami i charakteryzuje się pobudzeniem, potrzebą bycia w ciągłym ruchu, lękiem, niepokojem, rozdrażnieniem.

W kolejnym badaniu randomizowanym z próbą kontrolną, pacjentom w aktywnej fazie schizofrenii podawano w pierwszym tygodniu 1000 mg NAC dziennie, a następnie dawkę zwiększono do 2000 mg (i podawano przez kolejne 7 tygodni) jako leczenie uzupełniające do rysperydonu. Badanie to wykazało istotną poprawę w zakresie objawów negatywnych mierzonych w skali PANSS oraz wyniku całkowitego tej skali (Farokhnia i in., 2013).

Ponadto podawanie N-acetylocysteiny prowadziło do poprawy funkcji kognitywnych w zakresie uwagi, pamięci krótkotrwałej, funkcji wykonawczych i szybkości przetwarzania informacji u chorych z przewlekłą postacią choroby (Sepehrmanesh i in., 2018).

Wspomniana poprawa kliniczna wśród osób ze schizofrenią otrzymujących NAC znajduje odzwierciedlenie w wynikach badań neuroobrazowych. Stosowanie N-acetylocysteiny (2700 mg dziennie przez 6 miesięcy) u pacjentów z wczesną psychozą jest związane z 11-procentowym wzrostem integralności istoty białej mózgu w sklepieniu (fornix) w porównaniu z grupą kontrolną. Integralność wyrażana jest poprzez zmiany w gFA (ang. *generalized fractional anisotrophy*). Wzrost poziomu glutationu za sprawą suplementacji NAC korelował ze wzrostem gFA i poprawą integralności istoty białej (Klauser i in., 2018).

Właściwości biologiczne N-acetylocysteiny oraz jej wpływ na nasilenie objawów u pacjentów z rozpoznaną schizofrenią pozwoliły wysunąć hipotezę dotyczącą użyteczności jej stosowania także u osób z grup bardzo wysokiego ryzyka (, ang. *ultra-high risk*, UHR) rozwinięcia psychoz. Zaliczają się do nich osoby pomiędzy 15 a 25 rokiem życia prezentujące objawy quasi-psychotyczne (podobne do psychotycznych), krótkotrwałe, nawracające objawy psychotyczne, szybko ograniczające się, jak również osoby posiadające pewne cechy lub będące w określonym stanie (między innymi z osobowością schizotypową). Badacze przewidują rzadszą konwersję do psychozy u pacjentów z UHR przyjmujących suplement zawierający NAC oraz słabiej wyrażone symptomy w przypadku rozwinięcia choroby (Asevedo i in., 2012).

3. Kwasy omega-3 (n-3) i omega-6 (n-6)

Dostępne dane naukowe dostarczają dowodów na udział zaburzeń metabolizmu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WNKT) w patogenezie schizofrenii. W latach 90. XX w. sformułowano tzw. błonową hipotezę schizofrenii (ang. *membrane hypothesis of schizophrenia*), sugerującą, iż w tym schorzeniu struktura i metabolizm fosfolipidów błon komórkowych są nieprawidłowe. Stan ten może dotyczyć nie tylko mózgu, ale również innych tkanek (Horrobin i in., 1994).

Obniżenie zawartości WNKT w erytrocytach osób chorych na schizofrenię było raportowane przez wielu badaczy. Na podstawie wyników metaanalizy przeprowadzonej przez Hoena i in. (2013) zaobserwowano obniżony poziom kwasów omega-3 (n-3): kwasu eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA), zarówno wśród pacjentów aktualnie leczonych przeciwpsychotycznie, jak i nie przyjmujących nigdy wcześniej neuroleptyków. Z kolei obniżona zawartość w czerwonych krwinkach kwasu linolenowego (LA) dotyczyła raczej grupy leczonej, a spadek poziomu kwasu arachidonowego (AA) przeciwnie – populacji nieotrzymującej medykamentów.

Na początku warto przyjrzeć się ilości kwasów tłuszczowych przyjmowanych wraz z dietą przez osoby z grupy bardzo wysokiego ryzyka rozwinięcia psychozy, a także przez osoby z pierwszym w życiu epizodem psychozy (ang. *first-episode schizophrenia*, FES). Okazuje się, że pacjenci z FES deklarują znacząco wyższe spożycie WNKT ogółem oraz omega-3 i omega-6 niż zdrowi ochotnicy, a omega-6 jest spożywane w większych ilościach również w grupie z UHR (Pawełczyk i in., 2017). Różnice w konsumpcji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych występują więc już przed rozwinięciem się objawów psychotycznych spełniających kryterium schizofrenii.

Ponadto zaobserwowano, iż zastosowanie kombinacji kwasów omega-3 (700 mg EPA, 480 mg DHA, 220 mg – inne) wiązało się ze znacznie rzadszą konwersją do psychozy w grupie osób o bardzo wysokim ryzyku wystąpienia tego zaburzenia w porównaniu z grupą kontrolną (Amminger i in., 2010). Uzyskane wyniki potwierdzają zasadność suplementacji kwasów omega-3 jako prewencji zaburzeń psychotycznych u pacjentów z UHR. Ich stosowanie, nawet w większych dawkach, jest bezpieczne i nie wiąże się z istotnymi klinicznie działaniami niepożądanymi, co może uczynić z nich bardziej bezpieczną alternatywę dla leków przeciwpsychotycznych stosowanych często w fazie prodromalnej.

Badano także pacjentów, u których schizofrenia już wystąpiła po raz pierwszy (FEP). Podawano im kwasy omega-3 w dawkach 2–3 g na dzień jako dodatek do leków przeciwpsychotycznych lub jako jedyną terapię. We wszystkich próbach użyto EPA, samodzielnie lub w kombinacjach z innymi kwasami, najczęściej DHA. Czas trwania badań był różny, wynosił od 12 do 26 tygodni (Bozzatello i in., 2019). Podaż kwasów omega-3 powodowała poprawę w zakresie objawów ogólnych, pozytywnych, negatywnych i depresyjnych (Berger i in., 2008; Pawełczyk i in., 2017; Pawełczyk i in., 2016), zmniejszenie wskaźników stresu oksydacyjnego w osoczu i związaną z tym redukcję objawów i poprawę funkcjonowania chorych (Pawełczyk i in., 2017), a także wzrost poziomu telomerazy w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej, co odwrotnie korelowało z natężeniem objawów depresyjnych i ciężkością przebiegu choroby (Pawełczyk i in., 2018).

Przeglądu systematycznego badań oceniających włączenie WNKT do standardowego leczenia przeciwpsychotycznego podjęli się Bozzatello i in. (2019). Obserwacje trwały od 8 do 16 tygodni, podawano głównie EPA lub EPA+DHA w zróżnicowanych dawkach: od 0,9 g do 4 g dziennie. Wyniki tych badań nie są spójne, jednak większość z nich potwierdza pozytywny wpływ suplementacji omega-3 na przebieg choroby. Szczególnie EPA, silniej niż placebo i również niż DHA, wpływał na redukcję objawów pozytywnych, negatywnych, depresyjnych i niepokoju. Ponadto kwasy omega-3 wydają się obniżać częstość zachowań agresywnych u pacjentów ze schizofrenią.

4. Sarkozyna

Chociaż wyniki pojedynczych randomizowanych badań kliniczno-kontrolnych wykazywały zarówno pozytywny efekt (Lane i in., 2005, 2008, 2010; Strzelecki i in., 2018; Tsai i in., 2004), jak i brak efektu klinicznego (Lane i in., 2006; Lin i in., 2017) podawanej sarkozyny u pacjentów leczonych przeciwpsychotycznie, metaanaliza tych badań wskazuje na korzystny wpływ związku na zmniejszenie nasilenia ogólnych objawów klinicznych (Chang i in., 2020). Metaanaliza ta objęła 7 badań o łącznej liczbie 326 uczestników. Czas trwania obserwacji wynosił 6–24 tygodni, stosowano sarkozynę w dobowej dawce 1 lub 2 gramy. Najsilniejszy efekt uzyskano u chorych z najniższym średnim wyjściowym wynikiem w skali PANSS wynoszącym 70–79 [ESs: 0.67 (95% CI: 0.03–1.31, $p = 0.04$)]. Co więcej, znacząca poprawa kliniczna po suplementacji sarkozyny była obserwowana u pacjentów ze stabilnymi objawami schizofrenii [ESs: 0.53 95% CI: 0.21–0.85, $p < 0.01$], natomiast w przypadku osób z zaostrzeniem choroby trend był również pozytywny, ale nie osiągnął istotności statystycznej. Autorzy metaanalizy zauważyli również, że większy efekt sarkozyny wobec objawów klinicznych korelował z płcią, wiekiem, w jakim wystąpił początek choroby, oraz latami edukacji, a mniejszy – z długością trwania choroby oraz średnim wiekiem badanych. Obserwacje te również nie są statystycznie istotne i prawdopodobnie obszar ten wymaga dalszego zainteresowania naukowców i klinicystów.

Wspomniana praca metaanalityczna skupiła się również na rezultatach suplementacji sarkozyny w zakresie funkcji kognitywnych u pacjentów ze schizofrenią. Tutaj także osiągnięty efekt, choć o pozytywnym trendzie, nie osiągnął wymaganego poziomu istotności.

Użyteczność sarkozyny jako leczenia uzupełniającego standardową terapię w schizofrenii potwierdzają wyniki uzyskane przez łódzkich badaczy (Strzelecki i in., 2015). Poprzez zastosowanie wyspecjalizowanej techniki neuroobrazowania za pomocą jądrowego rezonansu magnetycznego mierzono stężenia odpowiednich metabolitów (N-acetyloasparaginy; kompleksu glutaminianu, glutaminy i kwasu gamma-aminomasłowego; mio-inozytolu; kreatyny; cholicy) w obszarach istoty białej szczególnie zaangażowanych w przekaznictwo glutaminergiczne. Na podstawie wartości uzyskanych wskaźników oraz przy jednoczesnej poprawie klinicznej pacjentów autorzy wysunęli wniosek, że sarkozyna w dawce 2 g dziennie

podawana przez 6 miesięcy może odwrócić negatywne skutki nadmiernej stymulacji układu glutaminergicznego u pacjentów ze schizofrenią, z symultanicznym wzrostem wartości wskaźników żywotności neuronów w istocie białej lewego płata czołowego.

5. Witaminy

5.1. Witaminy o właściwościach antyoksydacyjnych – C i E

Już w latach 90. XX wieku wysunięto postulat, iż witamina C może pełnić terapeutyczną rolę w ostrej psychozie oraz że jej odpowiednio wysokie stężenia prawdopodobnie chronią neurony przed degeneracją (Rebec i Pierce, 1994).

Jak wynika z obserwacji przeprowadzonych kilka lat później (Dadheech i in., 2006), pacjenci ze schizofrenią prezentowali znacząco niższy poziom askorbinianu w osoczu ($0,75 \pm 0,21$ mg/dL) oraz w leukocytach ($24,05 \pm 4,69$ μ g/ 10^8) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (odpowiednio: $1,26 \pm 0,43$ mg/dL; $28,32 \pm 4,20$ μ g/ 10^8).

Autorzy randomizowanego badania kliniczno-kontrolnego podjęli próbę dodatkowego podawania witaminy C do standardowej terapii lekami przeciwpsychotycznymi (Dakhale i in., 2005). Badanie trwało 8 tygodni i obejmowało 40 uczestników. Zarówno stosowanie wyłącznie neuroleptyków, jak i ich połączenia z kwasem askorbinowym (500 mg dziennie) spowodowało obniżenie poziomu dialdehydu malonowego (marker stresu oksydacyjnego) oraz wzrost poziomu askorbinianu w surowicy. Witamina C okazała się jednak skuteczniejsza od placebo, a ponadto przyczyniała się do poprawy wyników osiągniętych przez pacjentów w krótkiej skali oceny psychiatrycznej (ang. *brief psychiatric rating scale*, BPRS).

Suplementacja witaminy E (600 IU, 2 razy dziennie przez 4 miesiące) u pacjentów leczonych haloperidolem doprowadziła do istotnego obniżenia stężenia utlenionej formy glutationu we krwi – GSSG w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, przyczyniając się tym samym do wzmocnienia obrony antyoksydacyjnej organizmu. Ponadto pacjenci ze schizofrenią otrzymujący witaminę E rzadziej doświadczali spowolnienia ruchowego (Bošković i in., 2016).

W 2013 roku Bentsen i in. wysunęli hipotezę, że zastosowanie połączenia dwóch witamin o potencjale antyoksydacyjnym (C+E) jako dodatku do leczenia przeciwpsychotycznego przyczyni się do złagodzenia objawów u pacjentów z ostrym epizodem psychozy, jednak wyniki jego badań nie potwierdziły tej hipotezy. W grupie przyjmującej kombinację wymienionych witamin (1000 mg witaminy C i 364 mg witaminy E dziennie) przez 16 tygodni zarejestrowano nasilenie symptomów choroby, szczególnie u osób z niskim wyjściowym poziomem WNKT w erytrocytach (Bentsen i in., 2013). Warto podkreślić, że w przypadku innych badań suplementacja witamin C+E razem z kwasami omega-3 okazała się zmniejszać nasilenie objawów u pacjentów, ale tych z przewlekłą formą psychozy (Arvindakshan i in., 2003).

Na podstawie dostępnej literatury można przyjąć, że witamina E nie wywiera korzystnego wpływu na objawy i przebieg kliniczny choroby u pacjentów z zaburzeniami psychotycznymi. Najnowsze dane wskazują jednak na jej skuteczność w terapii późnych dyskinez (mimowolne ruchy mięśni twarzy, kończyn, języka), które mogą być powikłaniem długotrwałej terapii klasycznymi neuroleptykami (Artukoglu i in., 2020).

5.2. Witaminy z grupy B

Zauważono, że osoby chore na schizofrenię charakteryzują się obniżonym statusem funkcjonalnym w zakresie witamin z grupy B, co znajduje odzwierciedlenie w wyższym stężeniu homocysteiny we krwi (Kemperman i in., 2006). Zwiększony poziom homocysteiny wiąże się z kolei z większym nasileniem objawów negatywnych (Moustafa i in., 2014; Petronijević i in., 2008) oraz gorszym funkcjonowaniem (Di Lorenzo i in., 2015). Wymienione zależności sugerują, że redukcja zawartości homocysteiny poprzez suplementację witamin z grupy B może odgrywać rolę terapeutyczną w schizofrenii.

W 2019 roku przeprowadzono badanie polegające na podawaniu pacjentom z pierwszym epizodem psychozy dodatkowego preparatu zawierającego 5 mg kwasu foliowego, 0,4 mg witaminy B12 i 50 mg witaminy B6 przez 12 tygodni. Mimo zredukowania poziomu homocysteiny nie wykazano korzystnego wpływu na nasilenie objawów pozytywnych, negatywnych ani złożonych funkcji kognitywnych. Zaobserwowano jedynie prewencję w zakresie obniżenia skupienia uwagi / stanu czuwania w porównaniu z grupą kontrolną (Allott i in., 2019). Witaminy z grupy B mogą więc pełnić pewną funkcję neuroprotekcyjną u pacjentów z FEP.

Na znikomy efekt suplementacji witamin z grupy B wobec objawów psychotycznych wskazuje również metaanaliza Firtha i in. (2017), w której uwzględniono dane z 18 randomizowanych badań kliniczno-kontrolnych, obejmujące łącznie 832 pacjentów. Pomimo że stosowanie witamin B6, B12 i folianów (samodzielnie lub w różnych konfiguracjach) wiązało się z ogólną redukcją w zakresie symptomów psychozy, nie miało to wpływu na częstość występowania objawów pozytywnych i negatywnych. Warto podkreślić, iż analizy wskazują na większą efektywność podaży witamin w przypadku krótszego czasu trwania choroby.

Wyniki odmienne od wspomnianych efektów suplementowania witamin z grupy B u pacjentów ze schizofrenią uzyskano w przypadku zastosowania metylowanej, czyli bioaktywnej, formy kwasu foliowego w dawce 15 mg przez 12 tygodni (Roffman i in., 2018). W grupie badanej obserwowano poprawę w zakresie wyniku całkowitego oraz ogólnej psychopatologii w PANSS w porównaniu z grupą kontrolną, jednak tylko u pacjentów z określonym genotypem, który wpływa na ścieżkę przemian folianów w organizmie. Poprawa w zakresie objawów negatywnych nie zależała jednak od posiadanego genotypu. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego pozwoliło stwierdzić ponadto wzrost indukowanej zadaniem deaktywacji (ang. *task-induced deactivation*), zmiany w połączeniach neuronalnych układu limbicznego oraz zwiększoną grubość kory przedczołowej u osób przyjmujących L-metylofoliany. Uzyskane wyniki wskazują zatem na korelację pomiędzy kliniczną odpowiedzią na zastosowaną interwencję a zmianami strukturalnymi i funkcjonalnymi w mózgu pacjentów chorych na schizofrenię po zastosowaniu metylowanej formy folianu.

5.3. Witamina D

Zauważono zwiększone ryzyko zachorowania na schizofrenię wśród osób ciemnoskórych oraz zamieszkujących obszary o chłodniejszym klimacie, a także urodzonych w okresie zimowo-wiosennym (Valipour i in., 2014). W tych sytuacjach ekspozycja na światło słoneczne, a przez to skórna synteza witaminy D, jest znacząco ograniczona. Wspomniane zależności spowodowały, że część badaczy zaczęła postrzegać niedobór witaminy D jako jeden z możliwych czynników etiologicznych schizofrenii.

Chorujący na schizofrenię charakteryzują się istotnie obniżonym poziomem kalcytriolu (1,25-dihydroksycholekalcyferol – aktywna forma witaminy D₃) w stosunku do zdrowych ochotników, jednocześnie schizofrenia występuje częściej w grupie osób z niedoborem witaminy D (Zhu i in., 2020). Chociaż zależności te zostały potwierdzone badaniami, to jednak wpływ suplementacji witaminy D na przebieg choroby wciąż nie jest dokładnie poznany. Podawanie witaminy D (14 000 IU tygodniowo przez 8 tygodni) pacjentom ze schizofrenią poprawiało funkcje kognitywne (Krivoy i in., 2017). Z kolei suplementacja witaminy D3 w połączeniu z probiotykiem (50 000 IU witaminy D3 co dwa tygodnie oraz 8×10⁹ CFU dziennie probiotyku zawierającego szczepy *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus fermentum*, każdy szczep w ilości 2×10⁹ CFU; przez 12 tygodni) przyczyniała się do zmniejszenia objawów pacjentów ocenianych w skali PANSS, spadku wskaźników zapalenia i stresu oksydacyjnego, a także poprawy profilu metabolicznego chorych (Ghaderi i in., 2019).

Z kolei, jak wynika z innegorandomizowanego badania kontrolowanego placebo, suplementacja witaminy D (120 000 UI miesięcznie przez 6 miesięcy) u pacjentów z wczesnym stadium psychozy nie wywierała wpływu na nasilenie objawów choroby ani profil metaboliczny pacjentów (Gaughran i in., 2020).

Należy jednak pamiętać, że są to wyniki zaledwie pojedynczych prób, które wymagają dalszego sprawdzenia.

6. Składniki mineralne

Niewłaściwe nawyki żywieniowe pacjentów z psychozą prowadzą do nieprawidłowego poziomu wspomnianych wcześniej witamin, niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, jak również składników mineralnych. Z opublikowanego w 2019 roku badania (Stefańska i in., 2019) przeprowadzonego na populacji polskiej wynika, że chorzy na schizofrenię cechują się zwiększoną podażą sodu i fosforu w diecie, a zbyt małą ilością przyjmowanego potasu i wapnia. Ponadto kobiety spożywają dodatkowo zbyt mało jodu i żelaza, a mężczyźni – magnezu. Jak sugerują autorzy, odnotowane nieprawidłowości, szczególnie w zakresie sodu i fosforu, mogą wynikać z nadmiernego spożycia soli oraz powszechnie stosowanych dodatków do żywności, zwłaszcza wysoko przetworzonej, i dotyczą również osób zdrowych. Niedobór lub nadmiar określonych składników mineralnych zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, osteoporozy oraz wpływa na neuroprekusję.

Suplementowanie określonych składników mineralnych u chorych na schizofrenię nie zostało dotychczas szeroko przebadane. Jedynie wyniki randomizowanego badania kontrolowanego placebo wskazują na redukcję objawów choroby po addycyjnym stosowaniu dziennej dawki 150 mg elementarnego cynku (3 razy dziennie po 50 mg) przez 6 tygodni (Mortazavi i in., 2015).

7. Całościowe interwencje żywieniowe

Poza badaniami poszczególnych nutraceutyków przyglądano się również znaczeniu stosowania całościowych interwencji żywieniowych w populacji osób chorujących na schizofrenię. Do tej pory ocenie poddano m.in. dietę DASH czy typu śródziemnomorskiego.

Potencjał zastosowania diet „specjalnych” (m.in. ketogennej, bezglutenowej) u osób z zaburzeniami psychicznymi zostanie omówiony w osobnym rozdziale.

Dieta DASH (ang. *dietary approaches to stop hypertension*) charakteryzuje się przede wszystkim ograniczeniem kaloryczności posiłków, a w nich niższym spożyciem sodu, tłuszczów nasyconych i cholesterolu, co ma wspomagać utrzymywanie prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi oraz zmniejszyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym udaru niedokrwinnego, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (Larsson i in., 2016; Svetkey i in., 1999).

Badania traktujące znaczenie diety DASH w psychopatologii czy zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z zaburzeniami psychotycznymi są bardzo ograniczone. Zastosowanie zasad wspomnianego sposobu żywienia w populacji hospitalizowanych pacjentów ze schizofrenią nie obniżyło częstości występowania zespołu metabolicznego ani nie wpływało na jego obraz kliniczny w odniesieniu do grupy kontrolnej po 3 miesiącach stosowania interwencji (Sorić i in., 2019).

Dieta typu śródziemnomorskiego jest oparta na spożywaniu dużej ilości warzyw i owoców, oliwy, pełnoziarnistych zbóż, roślin strączkowych i orzechów, z umiarkowanym przyjmowaniem ryb, owoców morza, mięsa, produktów mlecznych i czerwonego wina oraz ograniczaniem cukrów i jajek. Cechuje ją wysoka podaż błonnika pokarmowego, witamin oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Udowodniono jej wpływ na obniżanie ryzyka sercowo-naczyniowego, lepszą kontrolę cukrzycy typu 2, redukcję częstości występowania nowotworów oraz poprawę funkcjonowania poznawczego (Davis i in., 2015; Elhayany i in., 2010).

Zastosowanie zasad diety śródziemnomorskiej poprawia profil metaboliczny, co może przyczynić się do spadku przedwczesnej śmiertelności w tej grupie chorych. Duża zawartość błonnika w diecie typu śródziemnomorskiego zwiększa ilość krążących we krwi krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang.

short-chain fatty acids, SCFAs). Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe są związkami uzyskiwanymi z fermentowanego błonnika przy udziale mikrobioty jelitowej. Szlaki metaboliczne, w których biorą udział SCFAs, bywają znacząco zaburzone w chorobach serca i naczyń, cukrzycy typu 2 i uogólnionym stanie zapalnym organizmu, a te czynniki z kolei są powiązane ze skróconą długością życia w schizofrenii. SCFAs mają zdolność przenikania bariery krew–mózg i modyfikacji kluczowych szlaków zapalnych i metabolicznych, co wzmacnia korzystne działanie diety śródziemnomorskiej wobec wykładników ogólnego zdrowia w populacji osób chorujących na schizofrenię (Joseph i in., 2017).

Inne badanie, przeprowadzone przez polskich naukowców, miało na celu ocenę funkcji poznawczych u pacjentów ze schizofrenią i współistniejącym zespołem metabolicznym po zastosowaniu diety śródziemnomorskiej (Adamowicz i in., 2020). Zastosowanie interwencji dietetycznej istotnie poprawiło zdolności poznawcze chorych, co znajdowało odzwierciedlenie w wynikach testów neuropsychologicznych. Jak sugerują autorzy, zachęcanie do zmiany nawyków żywieniowych powinno być znaczącym elementem terapii u osób z psychozą jako wyraz holistycznego podejścia do leczenia.

8. Podsumowanie

Związek pomiędzy żywieniem a stanem psychicznym osób z rozpoznaną schizofrenią jest coraz silniej dostrzegany i komentowany na przestrzeni ostatnich lat. Wyniki badań wskazują na korzystny wpływ suplementacji niektórych związków oraz stosowania interwencji dietetycznych na przebieg choroby i występowanie objawów (podsumowanie w Tabeli 1), co być może przyczyni się do ustanowienia konkretnych wytycznych dotyczących żywienia w tej grupie pacjentów.

W codziennej praktyce klinicznej warto zwracać uwagę na edukację pacjentów w zakresie doboru produktów dostarczających odpowiednich ilości składników odżywczych, co przyczyni się do właściwego funkcjonowania organizmu, w tym ośrodkowego układu nerwowego.

Tabela 1. Podsumowanie wpływu nutraceutyków na obraz kliniczny pacjentów ze schizofrenią.

Nutraceutyk	Wpływ na obraz kliniczny
N-acetylocysteina	- korzystny wpływ na objawy schizofrenii, oceniane w skali PANSS, CGI-I, CGI-S - łagodzenie objawów akatyzi - poprawa funkcji kognitywnych - poprawa integralności istoty białej w badaniach neuroobrazowych - rzadsza konwersja do psychozy w przypadku pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka
Kwasy omega-3 i omega-6	- rzadsza konwersja do psychozy u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka - redukcja objawów i poprawa funkcjonowania w przypadku pacjentów z pierwszym w życiu epizodem psychozy - prawdopodobnie brak wpływu na psychozę o długoletnim przebiegu

Tabela 1. Podsumowanie wpływu nutraceutyków na obraz kliniczny pacjentów ze schizofrenią (cd.)

Sarkozyna	• poprawa kliniczna w przypadku pacjentów w stabilnej fazie choroby • wzrost wartości wskaźników żywotności neuronów w istocie białej lewego płata czołowego
Witaminy C i E	• obniżenie markerów stresu oksydacyjnego • poprawa wyników uzyskiwanych przez pacjentów w Krótkiej skali oceny psychiatrycznej (BPRS) – wit. C • rzadsze występowanie spowolnienia ruchowego, skuteczność w terapii późnych dyskinez – wit. E • zastosowanie połączenia obu witamin nasilało objawy choroby u pacjentów z ostrym epizodem psychozy
Witaminy z grupy B	• łagodzenie objawów (mierzonych w skali PANNS) w przypadku zastosowania metylowanej formy kwasu foliowego • rola neuroprotekcjna u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy
Witamina D	• wyniki pojedynczych prób wskazują zarówno na korzystny efekt terapeutyczny, jak i jego brak efektu terapeutycznego; wymagane są dalsze obserwacje
Składniki mineralne	• wyniki pojedynczego badania wskazują na korzystny wpływ suplementacji cynku w przypadku pacjentów ze schizofrenią
Całościowe interwencje żywieniowe	Dieta typu śródziemnomorskiego: • polepszenie profilu metabolicznego chorych • poprawa funkcji poznawczych wśród pacjentów ze schizofrenią, ze współwystępującym zespołem metabolicznym

Bibliografia

- Adamowicz K., Mazur A., Mak M., Samochowiec J., Kucharska-Mazur J. 2020. Metabolic Syndrome and Cognitive Functions in Schizophrenia—Implementation of Dietary Intervention. *Frontiers in Psychiatry* 11, nr art. 359. DOI: [10.3389/fpsyt.2020.00359](https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00359).
- Allott K., McGorry P. D., Yuen H. P., Firth J., Proffitt T. M., Berger G., Maruff P., O'Regan M. K., Papas A., Stephens T. C. B., O'Donnell C. P. 2019. The Vitamins in Psychosis Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Effects of Vitamins B12, B6, and Folic Acid on Symptoms and Neurocognition in First-Episode Psychosis. *Biological Psychiatry* 86(1), str. 35–44. DOI: [10.1016/j.biopsych.2018.12.018](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.12.018).

- Amminger G.P., Schäfer M.R., Papageorgiou K., Klier C.M., Cotton S.M., Harrigan M.S.M., Mackinnon A., McGorry P.D., Berger G.E. 2019. Long-chain ω -3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: A randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 67(2), str. 146–154. DOI: [10.1001/archgenpsychiatry.2009.192](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.192).
- Artukoglu B.B., Li F., Szejko N., Bloch M.H. 2020. Pharmacologic treatment of tardive dyskinesia: A meta-analysis and systematic review. *In Journal of Clinical Psychiatry* 81(4). DOI: [10.4088/JCP.19r12798](https://doi.org/10.4088/JCP.19r12798).
- Arvindakshan M., Ghatge M., Ranjekar P. K., Evans D. R., Mahadik S. P. 2003. Supplementation with a combination of ω -3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 62(3), str. 195–204. DOI: [10.1016/s0920-9964\(02\)00284-0](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00284-0).
- Asevedo E., Cunha G. R., Zugman A., Mansur R. B., Brietzke E. 2012. N-acetylcysteine as a potentially useful medication to prevent conversion to schizophrenia in at-risk individuals. *Reviews in the Neurosciences* 23(4), str. 353–362. DOI: [10.1515/revneuro-2012-0039](https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0039).
- Bentsen H., Osnes K., Refsum H., Solberg D. K., Bøhmer T. 2013. A randomized placebo-controlled trial of an omega-3 fatty acid and vitamins E+C in schizophrenia. *Translational Psychiatry* 3(12), nr art. e335. DOI: [10.1038/tp.2013.110](https://doi.org/10.1038/tp.2013.110).
- Berger G.E., Wood S.J., Wellard R.M., Proffitt T.M., McConchie M., Amminger G.P., Jackson G.D., Velakoulis D., Pantelis C., McGorry P.D. 2008. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis. A 1H-MRS study. *Neuropsychopharmacology* 33(10), str. 2467–2473. DOI: [10.1038/sj.npp.1301628](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301628).
- Berk M., Copolov D., Dean O., Lu K., Jeavons S., Schapkaitz I., Anderson-Hunt M., Judd F., Katz F., Katz P., Ording-Jespersen S., Little J., Conus P., Cuenod M., Do K. Q., Bush A. I. 2008. N-Acetyl Cysteine as a Glutathione Precursor for Schizophrenia-A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Biological Psychiatry* 64(5), str. 361–368. DOI: [10.1016/j.biopsych.2008.03.004](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.004).
- Bošković M., Vovk T., Koprivšek J., Plesničar B. K., Grabnar I. 2016. Vitamin E and essential polyunsaturated fatty acids supplementation in schizophrenia patients treated with haloperidol. *Nutritional Neuroscience* 19(4), str. 156–161. DOI: [10.1179/1476830514Y.0000000139](https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000139).
- Bozzatello P., Rocca P., Mantelli E., Bellino S. 2019. Polyunsaturated fatty acids: What is their role in treatment of psychiatric disorders?. *International Journal of Molecular Sciences* 20(21), nr art. 5257. DOI: [10.3390/ijms20215257](https://doi.org/10.3390/ijms20215257).
- Chang C.H., Lin C.H., Liu C.Y., Chen S.J., Lane H.Y. 2020. Efficacy and cognitive effect of sarcosine (N-methylglycine) in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. *Journal of Psychopharmacology* 34(5), str. 495–505. DOI: [10.1177/0269881120908016](https://doi.org/10.1177/0269881120908016).
- Dadheech G., Mishra S., Gautam S., Sharma P. 2006. Oxidative stress, α -tocopherol, ascorbic acid and reduced glutathione status in schizophrenics. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 21(2), str. 34–38. DOI: [10.1007/BF02912908](https://doi.org/10.1007/BF02912908).
- Dakhale G.N., Khanzode S.D., Khanzode S.S., Saoji A. 2005. Supplementation of vitamin C with atypical antipsychotics reduces oxidative stress and improves the outcome of schizophrenia. *Psychopharmacology* 182(4), str. 494–498. DOI: [10.1007/s00213-005-0117-1](https://doi.org/10.1007/s00213-005-0117-1).
- Davis C., Bryan J., Hodgson J., Murphy K. 2015. Definition of the mediterranean diet: A literature review. *Nutrients* 7(11), str. 9139–9153. DOI: [10.3390/nu7115459](https://doi.org/10.3390/nu7115459).
- Dean O., Giorlando F., Berk M. 2011. N-acetylcysteine in psychiatry: Current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 36(2), str. 78–86. DOI: [10.1503/jpn.100057](https://doi.org/10.1503/jpn.100057).
- Di Lorenzo R., Amoretti A., Baldini S., Soli M., Landi G., Pollutri G., Corradini R., Ferri P. 2015. Homocysteine levels in schizophrenia patients newly admitted to an acute psychiatric ward. *Acta Neuropsychiatrica* 27(6), str. 336–344. DOI: [10.1017/neu.2015.30](https://doi.org/10.1017/neu.2015.30).
- Elhayany A., Lustman A., Abel R., Attal-Singer J., Vinker S. 2010. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: A 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12(3), str. 204–209. DOI: [10.1111/j.1463-1326.2009.01151.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01151.x).

- Farokhnia M., Azarkolah A., Adinehfar F., Khodaie-Ardakani M.R., Hosseini S.M.R., Yekehtaz H., Tabrizi M., Rezaei F., Salehi B., Sadeghi S.M.H., Moghadam M., Gharibi F., Mirshafiee O., Akhondzadeh S. 2013. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Neuropharmacology* 36(6), str. 185–192. DOI: [10.1097/WNF.0000000000000001](https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000001).
- Firth J., Stubbs B., Sarris J., Rosenbaum S., Teasdale S., Berk M., Yung A.R. 2017. The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 47(9), str. 1515–1527. DOI: [10.1017/S0033291717000022](https://doi.org/10.1017/S0033291717000022).
- Gaughran F., Stringer D., Berk M., Smith S., Taylor D., Whiskey E., Landau S., Murray R., McGuire P., Gardner-Sood P., Wojewodka G., Ciufolini S., Jordan H., Clarke J., Allen L., Krivoy A., Stubbs B., Lowe P., Arbuthnott M., Rathod S., Boardman A., Firdosi M., McGrath J.J. 2020. Vitamin D supplementation compared to placebo in people with First Episode psychosis - Neuroprotection Design (DFEND): A protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Trials* 21(1), nr art. 14. DOI: [10.1186/s13063-019-3758-9](https://doi.org/10.1186/s13063-019-3758-9).
- Ghaderi A., Banafshe H.R., Mirhosseini N., Moradi M., Karimi M.A., Mehrzad F., Bahmani F., Asemi Z. 2019. Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry* 19(1), nr art. 77. DOI: [10.1186/s12888-019-2059-x](https://doi.org/10.1186/s12888-019-2059-x).
- Hoehn W.P., Lijmer J.G., Duran M., Wanders R.J.A., Van Beveren N.J.M., De Haan L. 2013. Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research* 207(1–2), str. 1–12. DOI: [10.1016/j.psychres.2012.09.041](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.041).
- Horrobin D.F., Glen A.I.M., Vaddadi K. 1994. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 13(3), str. 195–207. DOI: [10.1016/0920-9964\(94\)90043-4](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)90043-4).
- Ibrahim H.M., Hogg J., Healy D.J., Haroutunian V., Davis K.L., Meador-Woodruff J.H. 2000. Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157(11) str. 1811–1823. DOI: [10.1176/appi.ajp.157.11.1811](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.11.1811).
- Joseph J., Depp C., Shih P.A.B., Cadenhead K.S., Schmid-Schönbein G. 2017. Modified mediterranean diet for enrichment of short chain fatty acids: Potential adjunctive therapeutic to target immune and metabolic dysfunction in schizophrenia? *Frontiers in Neuroscience* 11, nr art. 155. DOI: [10.3389/fnins.2017.00155](https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00155).
- Kemperman R.F.J., Veurink M., Van Der Wal T., Knegtering H., Bruggeman R., Fokkema M.R., Kema I.P., Korf J., Muskiet F.A.J. 2006. Low essential fatty acid and B-vitamin status in a subgroup of patients with schizophrenia and its response to dietary supplementation. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 74(2), str. 75–85. DOI: [10.1016/j.plefa.2005.11.004](https://doi.org/10.1016/j.plefa.2005.11.004).
- Klauser P., Xin L., Fournier M., Griffa A., Cleusix M., Jenni R., Cuenod M., Gruetter R., Hagmann P., Conus P., Baumann P.S., Do K.Q. 2018. N-acetylcysteine add-on treatment leads to an improvement of fornix white matter integrity in early psychosis: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Translational Psychiatry* 8(1), nr art. 220. DOI: [10.1038/s41398-018-0266-8](https://doi.org/10.1038/s41398-018-0266-8).
- Krivoy A., Onn R., Vilner Y., Hochman E., Weizman S., Paz A., Hess S., Sagy R., Kimhi-Nesher S., Kalter E., Friedman T., Friedman Z., Bormant G., Trommer S., Valevski A., Weizman A. 2017. Vitamin D Supplementation in chronic schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *EBioMedicine* 26, str. 138–145. DOI: [10.1016/j.ebiom.2017.11.027](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.11.027).
- Lane H.Y., Chang Y.C., Liu Y.C., Chiu C.C., Tsai G.E. 2005. Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of General Psychiatry* 62(11), str. 1196–1204. DOI: [10.1001/archpsyc.62.11.1196](https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.11.1196).
- Lane H.Y., Huang C.L., Wu P.L., Liu Y.C., Chang Y.C., Lin P.Y., Chen P.W., Tsai G. 2006. Glycine Transporter I Inhibitor, N-methylglycine (Sarcosine), Added to Clozapine for the Treatment of Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 60(6), str. 645–649. DOI: [10.1016/j.biopsych.2006.04.005](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.005).
- Lane H.Y., Lin C.H., Huang Y.J., Liao C.H., Chang Y.C., Tsai G.E. 2010. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison study of sarcosine (N-methylglycine) and d-serine add-on treatment for schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 13(4), str. 451–460. DOI: [10.1017/S1461145709990939](https://doi.org/10.1017/S1461145709990939).

- Lane H.Y., Liu Y.C., Huang C.L., Chang Y.C., Liao C.H., Perng C.H., Tsai G.E. 2008. Sarcosine (N-methylglycine) treatment for acute schizophrenia: a randomized, double-blind study. *Biological Psychiatry* 63(1), str. 9–12. DOI: [10.1016/j.biopsych.2007.04.038](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.038).
- Larsson S.C., Wallin A., Wolk A. 2016. Dietary approaches to stop hypertension diet and incidence of stroke: results from 2 prospective cohorts. *Stroke* 47(4), str. 986–990. DOI: [10.1161/STROKEAHA.116.012675](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012675).
- Lin C.Y., Liang S.Y., Chang Y.C., Ting S.Y., Kao C.L., Wu Y.H., Tsai G.E., Lane H.Y. 2017. Adjunctive sarcosine plus benzoate improved cognitive function in chronic schizophrenia patients with constant clinical symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *World Journal of Biological Psychiatry* 18(5), str. 357–368. DOI: [10.3109/15622975.2015.1117654](https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1117654).
- Mortazavi M., Farzin D., Zarhghami M., Hosseini S.H., Mansoori P., Nateghi G. 2015. Efficacy of zinc sulfate as an add-on therapy to risperidone versus risperidone alone in patients with schizophrenia: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences* 9(3), nr art. e853. DOI: [10.17795/ijpbs-853](https://doi.org/10.17795/ijpbs-853).
- Moustafa A.A., Hewedi D.H., Eissa A.M., Frydecka D., Misiak B. 2014. Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders—focus on cognition. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 8, nr art. 343. DOI: [10.3389/fnbeh.2014.00343](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00343).
- Pawełczyk T., Grancow-Grabka M., Trafalska E., Szemraj J., Pawełczyk A. 2017. Oxidative stress reduction related to the efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia: Secondary outcome analysis of the OFFER randomized trial. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 121, str. 7–13. DOI: [10.1016/j.plefa.2017.05.004](https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.05.004).
- Pawełczyk Tomasz, Grancow-Grabka M., Kotlicka-Antczak M., Trafalska E., Pawełczyk A. 2016. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 73, str. 34–44. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2015.11.013](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.11.013).
- Pawełczyk T., Grancow-Grabka M., Trafalska E., Szemraj J., Żurner N., Pawełczyk A. 2018. Telomerase level increase is related to n-3 polyunsaturated fatty acid efficacy in first episode schizophrenia: Secondary outcome analysis of the OFFER randomized clinical trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 83, str. 142–148. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2017.12.008](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.12.008).
- Pawełczyk T., Trafalska E., Pawełczyk A., Kotlicka-Antczak M. 2017. Differences in omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid consumption in people at ultra-high risk of psychosis, first-episode schizophrenia, and in healthy controls. *Early Intervention in Psychiatry* 11(6), str. 498–508. DOI: [10.1111/eip.12267](https://doi.org/10.1111/eip.12267).
- Petronijević N.D., Radonjić N.V., Ivković M.D., Marinković D., Piperski V.D., Duričić B.M., Paunović V.R. 2008. Plasma homocysteine levels in young male patients in the exacerbation and remission phase of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32(8), str. 1921–1926. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2008.09.009](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.09.009).
- Rebec G.V., Christopher Pierce R. 1994. A vitamin as neuromodulator: Ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission. *Progress in Neurobiology* 43(6), str. 537–565. DOI: [10.1016/0301-0082\(94\)90052-3](https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)90052-3).
- Roffman J.L., Petruzzelli L.J., Tanner A.S., Brown H.E., Eryilmaz H., Ho N.F., Giegold M., Silverstein N.J., Bottiglieri T., Manoach D.S., Smoller J.W., Henderson D.C., Goff D.C. 2018. Biochemical, physiological and clinical effects of L-methylfolate in schizophrenia: A randomized controlled trial. *Molecular Psychiatry* 23(2), str. 316–322. DOI: [10.1038/mp.2017.41](https://doi.org/10.1038/mp.2017.41).
- Sepehrmanesh Z., Heidary M., Akasheh N., Akbari H., Heidary M. 2018. Therapeutic effect of adjunctive N-acetyl cysteine (NAC) on symptoms of chronic schizophrenia: a double-blind, randomized clinical trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 82, str. 289–296. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2017.11.001](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.11.001).
- Sorić T., Mavar M., Rumbak I. 2019. The effects of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on metabolic syndrome in hospitalized schizophrenic patients: a randomized controlled trial. *Nutrients* 11(12), nr art. 2950. DOI: [10.3390/nu11122950](https://doi.org/10.3390/nu11122950).

- Stefańska E., Wendołowicz A., Lech M., Konarzewska B., Zapolska J., Waszkiewicz N., Ostrowska L. 2019. Does the usual dietary intake of schizophrenia patients require supplementation with vitamins and minerals? *Psychiatria Polska* 53(3), str. 599–612. DOI: [10.12740/PP/92280](https://doi.org/10.12740/PP/92280).
- Steullet P., Neijt H.C., Cuénod M., Do K.Q. 2006. Synaptic plasticity impairment and hypofunction of NMDA receptors induced by glutathione deficit: Relevance to schizophrenia. *Neuroscience* 137(3), str. 807–819. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2005.10.014](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.10.014).
- Strzelecki D., Podgórski M., Kałużńska O., Gawlik-Kotelnicka O., Stefańczyk L., Kotlicka-Antczak M., Gmitrowicz A., Grzelak P. 2015. Supplementation of antipsychotic treatment with the amino acid sarcosine influences proton magnetic resonance spectroscopy parameters in left frontal white matter in patients with schizophrenia. *Nutrients* 7(10), str. 8767–8782. DOI: [10.3390/nu7105427](https://doi.org/10.3390/nu7105427).
- Strzelecki D., Urban-Kowalczyk M., Wysokiński A. 2018. Serum levels of TNF-alpha in patients with chronic schizophrenia during treatment augmentation with sarcosine (results of the PULSAR study). *Psychiatry Research* 268, str. 447–453. DOI: [10.1016/j.psychres.2018.08.002](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.002).
- Svetkey L.P., Simons-Morton D., Vollmer W.M., Appel L.J., Conlin P.R., Ryan D.H., Ard J., Kennedy B.M. 1999. Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Archives of Internal Medicine* 159(3), str. 285–293. DOI: [10.1001/archinte.159.3.285](https://doi.org/10.1001/archinte.159.3.285).
- Tsai G., Lane H.Y., Yang P., Chong M.Y., Lange N. 2004. Glycine transporter I inhibitor, N-Methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 55(5), str. 452–456. DOI: [10.1016/j.biopsych.2003.09.012](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.09.012).
- Valipour G., Saneei P., Esmailzadeh A. 2014. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99(10), str. 3863–3872. DOI: [10.1210/jc.2014-1887](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1887).
- Witschi A., Reddy S., Stofer B., Lauterburg B.H. 1992. The systemic availability of oral glutathione. *European Journal of Clinical Pharmacology* 43(6), str. 667–669. DOI: [10.1007/BF02284971](https://doi.org/10.1007/BF02284971).
- Zhu J.L., Luo W.W., Cheng X., Li Y., Zhang Q.Z., Peng W.X. 2020. Vitamin D deficiency and schizophrenia in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Psychiatry Research* 288, nr art. 112959. DOI: [10.1016/j.psychres.2020.112959](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112959).

NUTRIPSYCHIATRIA W ZABURZENIACH DEPRESYJNYCH, LĘKOWYCH I ZWIĄZANYCH ZE STRESEM

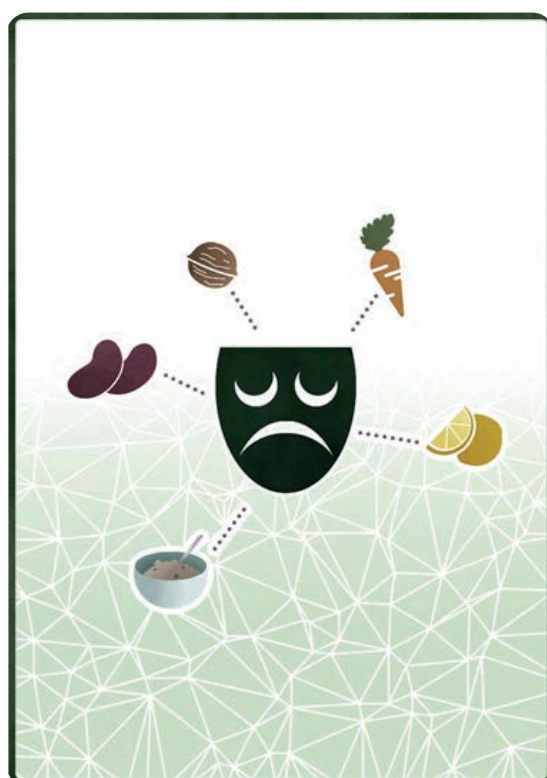
NUTRITIONAL PSYCHIATRY IN DEPRESSIVE, ANXIETY
AND STRESS-RELATED DISORDERS

Agata Gajewska¹ ,
Oliwia Gawlik-Kotelnicka^{2*} 

¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, agata.gajewska@stud.umed.lodz.pl

² Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

* oliwia.gawlik@umed.lodz.pl



Streszczenie: Depresja to choroba objawiająca się typowo obniżeniem nastroju, anhedonią, zmniejszeniem energii, a także zaburzeniami koncentracji i snu oraz obniżeniem apetytu. Często towarzyszą jej zaburzenia lękowe, u których podstaw leży nadmierne poczucie zagrożenia. Zaburzenia depresyjne i lękowe leczone są najczęściej farmakologicznie i przy pomocy psychoterapii. Naukowcy szukają również innych metod leczenia, między innymi za pomocą zmiany sposobu żywienia oraz suplementacji np. witamin czy substancji mineralnych.. Rosnąca liczba badań wskazuje na silny związek pomiędzy układem pokarmowym a ośrodkowym układem nerwowym. Połączenie to nazywane jest osią mózgowo-jelitową, a głównym czynnikiem regulującym jest tu mikrobiota jelitowa, która może m.in. wytwarzać neurotransmitery lub ich prekursorzy. Dodatkowo ustalono, że zaburzenia depresyjne i lękowe silnie wiążą się z pobudzeniem układu immunologicznego oraz wzrostem poziomu cytokin prozapalnych i komórek układu odpornościowego, co może wskazywać na częściowo zapalne podłoże tych chorób.

W rozdziale omówiono związki, których suplementacja jest przedmiotem badań pod kątem pozytywnego profilaktycznego i terapeutycznego wpływu na zaburzenia depresyjne i lękowe. Są to: niektóre witaminy, kwasy omega-3, magnez, cynk, selen, żelazo, N-acetylocysteina. Wyniki badań wskazują na pozytywny wpływ niektórych z tych substancji na nastrój człowieka, co rodzi nadzieje na powstanie w przyszłości nowych możliwości terapeutycznych oraz określonych wytycznych żywieniowych. Dalsze badania w tym zakresie są jednak niezbędne.

Słowa kluczowe: depresja, zaburzenia lękowe, suplementacja, odżywianie

Abstract: Depression is an illness manifested typically by lowered mood, anhedonia, decreased energy, as well as concentration i sleep disturbances i decreased appetite. It is often accompanied by anxiety disorders, with an underlying excessive sense of threat. Depressive i anxiety disorders are usually treated with drugs i psychotherapy. Researchers are also looking for alternative treatment options, including dietary changes i supplementation such as: vitamins, minerals i others. A growing number of studies indicate a strong connection between the digestive system i the central nervous system. This connection is called the brain-gut axis, i the main regulating factor here is the gut microbiota, which can, among other things, produce neurotransmitters or their precursors. In addition, depressive i anxiety disorders have been found to be strongly associated with immune system stimulation i increased levels of pro-inflammatory cytokines i immune cells, which may indicate a partial inflammatory mechanism for these diseases.

This chapter discusses substances being studied for positive preventive i therapeutic effects on depressive i anxiety disorders. These include various vitamins, omega-3 fatty acids, magnesium, zinc, selenium, iron, i N-acetylcysteine. The results of the research indicate positive effects of some of these substances on human mood, which raises hopes for new therapeutic approaches i specific dietary guidelines in the future. However, further research in this area is needed.

Keywords: depression, anxiety disorders, supplementation, nutrition

Wykaz skrótów

BAI – Skala niepokoju Becka (ang. Beck Anxiety Inventory)
BDNF – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*)
CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*)
DHA – kwas dokozaheksaenowy (ang. *docosahexaenoic acid*)
EPA – kwas eikozapentaenowy (ang. *eicosapentaenoic acid*)
FFQ – kwestionariusz częstotliwości spożycia żywności (ang. food frequency questionnaire)
GABA – kwas gamma-aminomasłowy (ang. *gamma-aminobutyric acid*)
IDA – anemia spowodowana niedoborem żelaza (ang. *iron deficiency anemia*)
IL-6 – interleukina- 6 (ang. *interleukin 6*)
IU – jednostka międzynarodowa (ang. *international unit*)
NAC – N-acetylocysteina (ang. *N-acetylcysteine*)
MEDAS – wskaźnik przestrzegania diety śródziemnomorskiej (ang. *Mediterranean Diet Adherence Score*)
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
Receptor NMDA – receptor N-metylo-D-asparaginowy (ang. *N-methyl-D-aspartate receptor*)
SAM – S-adenozylometionina (ang. *S-Adenosyl methionine*)
SCFA – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short-chain fatty acids*)
Skala CES-D – Skala depresji CES-D (ang. The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)
Skala CGI-S – Skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. Clinical Global Impressions-Severity)
Skala EPDS – Edynburska skala depresji poporodowej (ang. Edinburgh Postnatal Depression Scale)
Skala GAD-2 – Kwestionariusz lęku uogólnionego-2 (ang. Generalized Anxiety Disorder 2-item)
Skala GDS-15 – Geriatryczna skala depresji (ang. Geriatric Depression Scale-15)
Skala HAMA – Skala lęku Hamiltona (ang. Hamilton Anxiety Rating Scale)
Skala HAMD – Skala depresji Hamiltona (ang. Hamilton Depression Rating Scale)
Skala PHQ – Kwestionariusz zdrowia pacjenta (ang. Patient Health Questionnaire)
Skala POMS – Profil stanów nastroju (ang. Profile of Mood State)
Skala QoL – Skala jakości życia (ang. Quality of Life Scale)
Skala TMD – Skala zakłócenia nastroju (ang. Total Mood Disturbance Scale)
TNF-alfa – czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha*)
WNKT – wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Wprowadzenie

Depresja nawracająca to choroba cechująca się powtarzającymi się epizodami depresyjnymi, bez jakiegokolwiek epizodów podwyższonego nastroju i zwiększonej energii, czyli hipomanii czy manii. Epizod depresyjny można stwierdzić, jeśli przez co najmniej dwa tygodnie u pacjenta występują objawy obniżonego nastroju i/lub anhedonii (utruty zainteresowań i odczuwania radości) oraz kilka objawów dodatkowych, takich jak: zmiany napędu psychoruchowego, osłabienie koncentracji, obniżenie własnej samooceny, poczucie winy, pesymistyczna wizja przyszłości, zaburzenia snu, zmniejszony apetyt, a także myśli i czyny samobójcze. W zależności od nasilenia objawów epizod depresyjny można podzielić na łagodny, umiarkowany lub ciężki (Malhi i Mann, 2018).

Szacuje się, że na depresję choruje około 5–17% populacji, z czego choroba ta dotyka statystycznie dwa razy częściej kobiety niż mężczyźni. Depresja jest chorobą śmiertelną, część chorych ma myśli samobójcze, a próbę pozbawienia życia podejmuje 20–60% osób. Według WHO w 2015 roku na świecie udokumentowano około 800 000 samobójstw, a globalnie 78% wszystkich zakończonych samobójstw ma miejsce w krajach o niskich i średnich dochodach. Ogólnie samobójstwa stanowią 1,4% przedwczesnych zgonów na świecie. Dokonane samobójstwa są trzykrotnie częstsze u mężczyzn niż u kobiet, zaś w przypadku prób samobójczych można stwierdzić odwrotny stosunek (Bachmann, 2018). W Polsce w latach 1999–2018 ponad 95 000 osób skutecznie popełniło samobójstwo. Polska zajmuje obecnie drugie miejsce w Europie pod względem samobójstw nieletnich oraz jest jednym z tych krajów europejskich, w których dysproporcja płci (przewaga mężczyzn nad kobietami) pod względem samobójstw jest największa (Orzechowska, Łukasik i Gałęcki, 2021).

Dokładna przyczyna depresji nie jest do końca poznana, lecz przyjmuje się, że ma ona etiologię wieloczynnikową. Model biologiczny zakłada, że zaburzenia depresyjne mają związek z zaburzeniami neuroprzekazników – serotoniny, dopaminy, noradrenaliny oraz acetylocholino. Podejrzewa się, że na rozwój depresji mają też wpływ aktywne procesy zapalne w organizmie, choroby neurologiczne, endokrynne, inne choroby oraz inne zaburzenia psychiczne. Hipoteza psychologiczna przyjmuje, że w rozwoju depresji znaczenie mają relacje z opiekunem we wczesnych latach życia, konflikty wewnętrzne, nieadaptacyjne wzorce zachowania (Malhi i Mann, 2018).

Zaburzenia lękowe są to zaburzenia psychiczne, u których podstawy leży nadmierne poczucie zagrożenia lub strachu. Lęk może dotyczyć konkretnych sytuacji lub nie być z niczym związany. Szacuje się, że 14,5%–33,7% populacji ma zaburzenia lękowe, dotyczą one częściej kobiet niż mężczyzn (Bandelow i Michaelis, 2015). Przypuszcza się, że przyczyny powstawania tych zaburzeń są zarówno środowiskowe, psychologiczne, biologiczne, jak i genetyczne. Zaburzenia lękowe często współwystępują ze sobą oraz z innymi zaburzeniami psychicznymi, zwłaszcza z depresją, a także z zaburzeniami somatycznymi. Do podstawowych objawów zaliczamy uczucie poddenerwowania, wystąpienie kołatania serca, bólu w klatce piersiowej, uczucia duszności, zawroty głowy, nadmierne pocenie się, napięcie mięśniowe, a także poczucie obcości własnej osoby (depersonalizacja) lub otoczenia (derealizacja) (Penninx i in., 2021).

Depresja i zaburzenia lękowe są wyleczalne, a w tym celu najczęściej stosuje się farmakoterapię oraz psychoterapię (Cipriani i in., 2018; Hofmann i in., 2012). Ze względu jednak na częściową oporność wobec powyższych metod naukowcy szukają innych dróg leczenia tych zaburzeń, między innymi za pomocą zmiany sposobu żywienia oraz suplementacji. W poniższym rozdziale zostały podsumowane, na podstawie dotychczasowych badań naukowych, osiągnięcia ostatnich lat w tej dziedzinie.

2. Witaminy

2.1. Witamina D3

Witamina D jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmu, a w szczególności układów szkieletowego, nerwowego, mięśniowego oraz krążenia. Niedobór witaminy D jest problemem ogólnoswiatowym i obejmuje również kraje, w których natężenie promieniowania słonecznego jest podobne przez cały rok (Palacios i Gonzalez, 2014;). Związek pomiędzy zaburzeniami depresyjnymi a niedoborem witaminy D spowodowanym mniejszą ilością słońca w czasie dnia zauważono już wiele lat temu, więc zaczęto badać tę zależność, brak jednak konsensusu w tym zakresie.

Przykładowo, randomizowane badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone przez Jordegó i Kubiak (2018) nie przyniosło rozstrzygających wyników. W badaniu tym 206 osób zostało poddanych suplementacji witaminy D (100 000 IU (2500 µg) w dawce bolusowej, a następnie 20 000 IU (500 µg) tygodniowo), a 202 otrzymały placebo. Uczestnicy wypełniali Inwentarz depresji Becka na początku i po 4 miesiącach interwencji. Nie stwierdzono istotnego wpływu suplementacji witaminą D na wynik w teście Becka, nawet przy ograniczeniu analiz do osób z niskim wyjściowym stężeniem 25(OH)D w surowicy (< 50 nmol/l) i łagodną depresją. Kolejna ocena wpływu witaminy D na poziom nasilenia objawów depresji również nie wykazała skuteczności suplementacji witaminy D wobec objawów depresyjnych. W randomizowanym badaniu kliniczno-kontrolnym (Okereke i in., 2020) wzięło udział 18 353 dorosłych w wieku ≤ 50 lat bez zaburzeń depresyjnych lub z klinicznie zdiagnozowanymi zaburzeniami depresyjnymi. Według przyjętych założeń 9181 osób przyjmowało witaminę D3 (2000 IU/d cholekalcyferolu) i olej rybny (Omacor; kapsułka 1 g/d zawierająca 840 mg kwasów tłuszczowych omega-3 w postaci 465 mg kwasu eikozapentaenowego i 375 mg kwasu dokozaheksaenowego), natomiast 9172 osoby otrzymały placebo. Samopoczucie pacjentów było badane za pomocą skali Kwestionariusza zdrowia pacjenta (PHQ-8). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,3 roku. Po tym czasie nie zaobserwowano znaczących różnic między grupami w zakresie nastroju. Ryzyko wystąpienia depresji lub klinicznie istotnych objawów depresyjnych nie różniło się istotnie między grupą osób przyjmujących witaminę D3 (609 depresji lub klinicznie istotnych objawów depresji; 12,9/1000 osób) i grupą placebo (625 przypadków depresji lub klinicznie istotnych objawów depresji; 13,3/1000 osób).

Istnieją również pewne przesłanki, że suplementacja witaminą D przynosi korzyści kliniczne u pacjentów z depresją. W randomizowanym badaniu kontrolnym przeprowadzonym przez Kaviani i in. (2022) oceniano wpływ suplementacji witaminą D na stężenie 25(OH)D w surowicy, nasilenie depresji oraz niektóre biomarkery prozapalne u pacjentów z łagodną i umiarkowaną depresją. Badanie trwało 8 tygodni i wzięło w nim udział 56 uczestników ze zdiagnozowaną depresją, która była oceniana w skali BDI-II. Na początku i na końcu badania oceniano stężenie 25(OH)D w surowicy, poziom interleukin IL-1β, IL-6 oraz CRP. Pacjentów losowo przydzielono do grupy badawczej (50 000 IU cholekalcyferolu podawanego co 2 tygodnie) i kontrolnej (placebo). Po zakończeniu badania zaobserwowano zwiększone stężenie 25(OH)D w surowicy u pacjentów z grupy badawczej (+ 40,83 ± 28,57 vs. + 5,14 ± 23,44 nmol L-1, P < 0,001), co korelowało z istotnym obniżeniem punktacji w skali BDI-II (-11,75 ± 6,40 vs. -3,61 ± 10,40, P = 0,003). Efekt ten był jednak niezależny od stężenia w surowicy badanych biomarkerów stanu zapalnego; nie zaobserwowano istotnych różnic wewnątrz grup i między grupami w stężeniach IL-1β, IL-6 i CRP w surowicy.

W metaanalizie z 2022 roku również badano skuteczność suplementacji witaminy D w redukcji objawów depresyjnych wśród dorosłych. Uwzględniono badania z baz danych Medline, PsycINFO, CINAHL i The Cochrane Library oraz przeanalizowano 44 randomizowane badania kontrolowane, z sumą badanych 53 235 osób.

Wykazano, że suplementacja witaminą D wydawała się zmniejszać objawy depresji, szczególnie wśród osób zdiagnozowanych z MDD (Hedges' g = -0,729) i w bardzo dużym stopniu u kobiet z okołoporodowymi objawami depresji (łącznie n = 407) (Hedges' g = -0,930). Efekt działania witaminy D nie zależał

wyrażnie od dawki suplementacji. Nieco większy efekt obserwowano przy dawkach powyżej 2000 IU/dobę niż przy dawkach poniżej 2000 IU/dobę. Efekt był nieco większy w podgrupie z niskim poziomem 25(OH)D ≤ 50 nmol/L. Co ciekawe, suplementacja witaminą D nie wpływała na objawy depresyjne u starszych dorosłych powyżej 65 roku życia (Mikola i in., 2022).

Badano również wpływ witaminy D na nasilenie objawów nie tylko depresji, ale także lęku i niepokoju. Wykazano, iż wprowadzie sześciomiesięczna suplementacja witaminy D3 w dawce 1600 IU dziennie nie ma wpływu na objawy depresyjne, ale znacznie obniża poziom lęku mierzony Skalą lęku Hamiltona (Zhu i in., 2020).

Jednakże metaanaliza przeprowadzona przez Xie i in. (2022), obejmująca 29 badań z udziałem 4504 osób, wykazała, że stosowanie witaminy D obniżało częstość występowania depresji (SMD: -0,23, co świadczy o umiarkowanym efekcie terapeutycznym) i wspomagało leczenie depresji (SMD: -0,92 – bardzo duży efekt terapeutyczny). Największe korzyści z suplementacji mogły odnieść osoby z niskim wyjściowym poziomem witaminy D (< 50 nmol/L) oraz kobiety i dotyczyło to zarówno profilaktyki, jak i leczenia. Wyniki wykazały, że suplementacja witaminą D w wysokich dawkach (> 2800 IU/dobę) może być korzystniejsza w terapii depresji w porównaniu z niższymi dawkami (≤ 2800 IU/dobę). Łączne efekty (SMD) dla analizy niskich dawek wynosiły odpowiednio -0,30, co świadczy o umiarkowanym efekcie terapeutycznym, natomiast wysokich dawek -1,23, co przemawia za dużym efektem terapeutycznym. Podsumowując, efekty stosowania witaminy D przy dziennej dawce uzupełniającej > 2800 IU i czasie trwania interwencji ≥ 8 tygodni uznano za korzystne zarówno w analizach dotyczących zapobiegania, jak i leczenia zaburzeń depresyjnych.

2.2. Witaminy z grupy B

Witaminy z grupy B są rozpuszczalne w wodzie. Pełnią znaczącą rolę w naszym organizmie i są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania ludzkiego układu nerwowego, wpływają na pamięć, zdolności poznawcze i samopoczucie (Mikkelsen, Stojanovska i Apostolopoulos, 2016; Papakostas, Cassiello i Iovieno, 2012).

Już w latach 70. XX w. zauważono, że pacjenci z zaburzeniami depresyjnymi mają znacząco obniżony poziom kwasu foliowego we krwi (Ghadirian, Ananth i Engelsmann, 1980). Niedawno przeprowadzona metaanaliza potwierdziła tę zależność (Mostafa i in., 2021).

W randomizowanym badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w 2019 roku oceniono wpływ suplementacji witaminą B12 oraz kwasem foliowym na poziom homocysteiny w osoczu i jego korelację z objawami depresyjnymi. W badaniu wzięło udział 2919 osób powyżej 65 r.ż., z czego 1461 osób przez 2 lata przyjmowało codziennie 500 mikrogramów witaminy B12 oraz 400 mikrogramów kwasu foliowego, a 1458 osób – placebo. Natężenie objawów zmierzono za pomocą Geriatrycznej skali depresji (GDS-15). Po upływie dwóch lat zarejestrowano obniżone stężenie homocysteiny u pacjentów przyjmujących suplement, ale nie łączyło się to z poprawą ich nastroju (De Koning i in., 2019).

Przeprowadzona w 2019 roku metaanaliza podsumowała wpływ witamin B na poziom stresu, nastrój, zaburzenia depresyjne i niepokój. W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano wszystkie dostępne randomizowane badania kliniczno-kontrolne dotyczące codziennej suplementacji ≥ 3 witaminami z grupy B z okresem interwencji wynoszącym co najmniej cztery tygodnie. Wzięto pod uwagę 18 badań, które wykazały wpływ na pewne aspekty zdrowia psychicznego. Pozytywny wpływ witamin B w porównaniu z placebo na ogólny nastrój lub jeden z aspektów nastroju odnotowano w 11 z 18 artykułów. Spośród pięciu badań, w których zastosowano Kwestionariusz ogólnego stanu zdrowia (GHQ), w trzech stwierdzono pozytywny wpływ suplementacji witaminami B na ogólne samopoczucie psychiczne, natomiast w pozostałych dwóch badaniach nie zanotowano żadnego wpływu. W pięciu badaniach, w których wykorzystano Profil stanów nastroju (POMS), nie stwierdzono wpływu suplementacji na całkowite zaburzenia nastroju, przy czym w jednym z badań stwierdzono pewne korzyści. W metaanalizie wykazano umiarkowany efekt terapeutyczny suplementacji witaminami z grupy B w związku z redukcją

stresu ($n = 958$, $SMD = 0,23$, $95\% \text{ CI} = 0,02, 0,45$, $p = 0,03$). Zmniejszenie objawów depresyjnych nie osiągnęło istotności statystycznej ($p = 0,07$) i nie odnotowano korzyści w zakresie lęku (Young i in., 2019).

2.3. Witaminy z grupy antyoksydantów

Jak wskazują badania, osoby z zespołem lęku uogólnionego i zaburzeniami depresyjnymi mają znacząco obniżone stężenia witamin A, C, E w osoczu w porównaniu z osobami zdrowymi (Islam i in., 2020). To odkrycie sugeruje, że wspomniane witaminy mogą mieć potencjalnie pozytywny wpływ na obraz kliniczny omawianych zaburzeń i stany związane ze zwiększonym poziomem stresu oksydacyjnego.

2.3.1. Witamina C

Witamina C, inaczej kwas askorbinowy, jest antyoksydantem i ma ogromne znaczenie w funkcjonowaniu naszego organizmu. Niedobór witaminy C może powodować szkorbut, zmęczenie, zaburzenia wzrostu kości u dzieci oraz nieprawidłowe formowanie się tkanki łącznej, co może skutkować krwawieniami, wybroczynami (Buxeraud i Faure, 2021). Witamina C odgrywa także rolę w syntezie neurotransmiterów. Wiele badań sugeruje związek pomiędzy poziomem witaminy C w organizmie a nastrojem (Gariballa, 2014) (Cheraskin, Ringsdorf i Medford, 1976). Owocem, który zawiera dużo witaminy C, jest kiwi (aż 116 mg/100 g owocu). Badacze postanowili sprawdzić, jak spożywanie kiwi wpłynie na stężenie witaminy C i samopoczucie pacjentów. Podzielili badanych na dwie grupy – jedna spożywała połówkę kiwi dziennie, a druga – dwa kiwi dziennie. Po 6 tygodniach badania porównano wyniki. W grupie, która jadła połówkę kiwi, nie zauważono znaczącej różnicy w skali TMD. Natomiast w grupie, która jadła dwa owoce, zauważono spadek o 35% w skali TMD oraz o 32% w skali POMS (Carr i in., 2013).

Kolejnym badaniem oceniającym związek niedoboru witaminy C z zaburzeniami depresyjnymi było przeprowadzone przez Aggarwal i in. (2021) badanie prospektywne, interwencyjne, dwuramienne, randomizowane, otwarte. Do badania włączono 60 pacjentów z rozpoznaniem dużych zaburzeń depresyjnych według kryteriów ICD-10. Do oceny i monitorowania zastosowano dwie skale kliniczne: Skalę oceny depresji Hamiltona oraz Skalę klinicznego globalnego wrażenia ciężkości choroby (CGI-S). Pacjenci zostali losowo podzieleni na dwie grupy. Jedna grupa otrzymywała paroksetynę (do 50 mg/dzień) wraz z witaminą C (1000 mg/dzień) w dwóch równych dawkach podzielonych, druga – tylko paroksetynę (do 50 mg/dzień) przez 12 tygodni. W zależności od wyjściowego poziomu witaminy C pacjenci wykazywali różne poziomy poprawy objawów na koniec badania. Wysoce istotne ($p < 0,001$) obniżenie nasilenia objawów depresyjnych w skali Hamiltona wystąpiło w grupach z dużym (62,86%) i średnim (53,67%) niedoborem witaminy C, podczas gdy nieistotnie statystycznie ($p > 0,05$) obniżenie punktacji Skali Hamiltona zaobserwowano w grupie bez niedoboru witaminy C. W skali CGI-S poprawę wykazano we wszystkich grupach, w tym wysoce istotną ($p < 0,001$) w obu grupach z niedoborem witaminy C (Aggarwal i in., 2021).

Korzystny wpływ witaminy C na niepokój i stres potwierdziło również badanie przeprowadzone w Brazylii – 42 studentów podzielono na 2 grupy: pierwszą przyjmującą 500mg witaminy C i drugą z placebo. Natężenie niepokoju zostało porównane za pomocą Skali niepokoju Becka na początku badania i po 14 dniach. W grupie suplementującej wit. C miał wzrosło jej plazmatyczne stężenie. Zauważono również znaczący spadek punktacji w skali BAI oraz spadek tętna u studentów przyjmujących witaminę C. Może to sugerować wpływ witaminy C na obniżenie stresu i niepokoju (de Oliveira i in., 2015).

Powyższych doniesień nie potwierdza natomiast badanie z 2015 roku. Podczas 8-tygodniowego badania pacjenci przyjmujący citalopram zostali podzieleni na dwie grupy: 21 osób przyjmowało codziennie dodatkowo 1000 mg witaminy C na dzień, a 22 – placebo. Natężenie objawów depresyjnych było sprawdzane za pomocą Skali depresji Hamiltona w 2, 4 i 8 tygodniu. Zauważono, że stopień remisji objawów nie różnił się znacząco pomiędzy grupami badawczymi (Sahraian, Ghanizadeh i Kazemeini, 2015).

2.3.2 Witamina E

Witamina E również jest przeciwutleniaczem, ale jest rozpuszczalna w tłuszczach. Pełni ważną rolę w metabolizmie, warunkuje prawidłową strukturę błon biologicznych, ma działanie antyrakowe i pełni funkcje ochronne w stosunku do układu krążenia. Niedobory witaminy E są rzadkie, najczęściej pojawiają się u ludzi z nabytymi lub wrodzonymi wadami przyswajania tej witaminy (Rizvi i in., 2014).

W badaniu na szczurach dowiedziono, że gryzonie, które przez okres 4 tygodni miały zmniejszoną podaż witaminy E i w konsekwencji jej niedobór, zachowywały się bardziej niespokojnie niż te z prawidłowym jej poziomem. Dodatkowo oprócz obniżenia stężenia witaminy E w osoczu zarejestrowano podwyższenie poziomu kortykosteronu – hormonu podobnego w działaniu do kortyzolu, czyli hormonu stresu (Terada i in., 2011).

Zbadano też, że obniżony poziom tej witaminy pojawia się u ludzi chorych na zaburzenia depresyjne. W badaniu przeprowadzonym przez Maes i in. (2000) porównano wyniki poziomu witaminy E w organizmie 26 zdrowych ochotników i 42 osób chorych na depresję. Wyniki wskazują na znacznie obniżoną ilość witaminy E w organizmie osób z zaburzeniami depresyjnymi i co za tym idzie – zwiększoną aktywność procesów oksydacyjnych, m.in. peroksydacji lipidów.

Ciekawe obserwacje na temat antyoksydacyjnych właściwości witaminy E poczyniono w metaanalizie przeprowadzonej przez Asbaghi i in. (2020). Do metaanalizy włączono 33 badania o łącznej liczbie 2102 osób w wieku od 20 do 70 lat. Stwierdzono pozytywny wpływ suplementacji, w szczególności formy alfa-tokoferolu, na obniżenie czynników zapalenia, takich jak CRP i IL-6. Wykazano istotne obniżenie poziomu CRP w surowicy krwi u osób po suplementacji witaminą E (-0,52, 95% CI -0,80, -0,23 mg/L, $P < 0,001$) względem grupy placebo. Choć ogólny wpływ suplementacji witaminą E na stężenie IL-6 w surowicy nie był istotny, to znaczące zmniejszenie stężenia tej cytokiny zaobserwowano w badaniach, w których stosowano formę α -tokoferolu, oraz w tych próbach, które obejmowały pacjentów z zaburzeniami związanymi z insulinoopornością.

Wyniki badań nie są jednak jednoznaczne. Brak związku między niedoborem witaminy E a depresją stwierdzili naukowcy w Rotterdam Study. Było to badanie kohortowe, do którego włączono 3884 dorosłych w wieku 60 lat i więcej. Zostali oni przebadani pod kątem objawów depresji za pomocą skali CES-D. Niższe poziomy witaminy E we krwi stwierdzono u mężczyzn z objawami depresji w porównaniu z mężczyznami bez objawów depresji po kontroli względem wieku. Nie stwierdzono takiej różnicy u kobiet. Co istotne, zależność u mężczyzn została jednak istotnie zmniejszona po skorygowaniu o czynniki biologiczne, a zaniknęła całkowicie po dodatkowym skorygowaniu o nawyki żywieniowe i czynniki społeczne (Tiemeier i in., 2002).

3. Kwasy omega-3

Kwasy omega-3 to rodzaj wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Pełnią pozytywną rolę między innymi w funkcjonowaniu układu nerwowego i krwionośnego. Mają działanie antyrakowe, przeciwzapalne i poprawiają metabolizm lipidowy (Punia i in., 2019). Wielonienasycone kwasy tłuszczowe i ich mediatory regulują wiele procesów w mózgu, między innymi neurotransmisję i neurozapalenie, a co za tym idzie – wpływają na nastrój i zdolności poznawcze. Dieta wysokotłuszczowa i suplementacja wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi są badane pod kątem zapobiegania zaburzeniom psychicznym, między innymi depresji i zaburzeniom lękowym, oraz leczenia ich (Bazinet i Layé, 2014).

W jednej z metaanaliz, w której wzięto pod uwagę 26 badań dotyczących 2160 uczestników, potwierdzono korzystny wpływ suplementacji kwasów omega-3 na zaburzenia depresyjne. Badanie wykazało ogólny korzystny wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 na objawy depresji (SMD = 0,28, $P = 0,004$, co świadczy o umiarkowanym efekcie terapeutycznym). Pozytywny wpływ rejestrowany był jednak tylko pod warunkiem, że stężenie kwasu eikozapentaenowego EPA wynosiło $> 60\%$

w preparacie. Preparaty, w których stężenie EPA wynosiło 100%, oraz preparaty, w których stężenie kwasu wynosiło > 60%, wykazały korzyści kliniczne przy dawce EPA ≤ 1 g/d (SMD = -0,50, P = 0,003 oraz SMD = -1,03, P = 0,03, odpowiednio), natomiast preparaty, które zawierały czysty kwas dokozaheksaenowy, nie wykazywały takich korzyści. Nie zarejestrowano korzyści ze spożywania dawki dziennej większej niż 1 gram EPA (Liao i in., 2021).

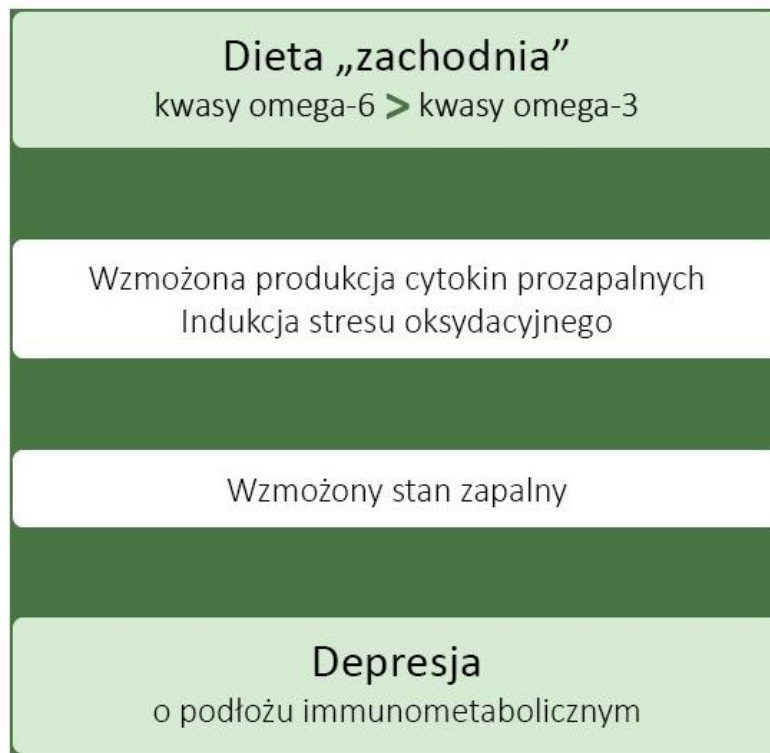
Odmienne wyniki uzyskano jednak chociażby w badaniu MoodFOOD z 2020 roku. Przeprowadzono je na 682 osobach z nadwagą i subkliniczną depresją. Uczestników podzielono na cztery grupy: placebo, placebo i terapia aktywizacji behawioralnej związana z jedzeniem (F-BA), suplementy wieloskładnikowe (olej rybny – 1412 mg kwasu eikozapentaenowego EPA i kwasu dokozaheksaenowego DHA; stosunek 3:1, 30 μ g selenu, 400 μ g kwasu foliowego i 20 μ g witaminy D3 w połączeniu z 100 mg wapnia) oraz suplementy wieloskładnikowe i F-BA. Stwierdzono, że suplementacja olejami rybnymi powoduje znaczący wzrost stężenia kwasów omega-3 oraz kwasu eikozapentaenowego w surowicy krwi, ale nie koreluje to z poprawą stanu psychicznego pacjentów. Podstawowe poziomy wielonienasyconych kwasów tłuszczowych nie modyfikowały też efektów terapii aktywizacji behawioralnej (Thesing i in., 2020).

Naukowcy badali również wpływ kwasów omega-3 na odczucie niepokoju. W 2011 roku na grupie 68 studentów przeprowadzono randomizowane badanie kliniczno-kontrolne. Część studentów przyjmowała 2,5 grama kwasów omega-3 (w tym 2085 mg kwasu eikozapentaenowego EPA oraz 348 mg kwasu dokozaheksaenowego DHA), a druga część placebo. Stosunek EPA: DHA 7:1 nie był przypadkowy, gdyż badania z ostatnich lat wskazują, że ma on najlepsze działanie przeciwzapalne (Lin, Huang i Su, 2010). U studentów, którzy przyjmowali kwasy omega-3, zauważono spadek produkcji IL-6 o 14% oraz spadek objawów niepokoju o 20 % w Skali niepokoju Becka. Nie zarejestrowano jednak zmian w objawach depresyjnych w skali CES-D pod wpływem suplementacji. Ostatecznie badacze sugerują, że zmiany w przyzwyczajeniach żywieniowych na korzyść kwasów omega-3 mogłyby pozytywnie wpłynąć na nasze zdrowie oraz poziom niepokoju i stresu (Kiecolt-Glaser i in., 2011).

W podsumowaniu warto przypomnieć wyniki badania VITAL-DEP, które zostało omówione w podrozdziale o witaminie D. W grudniu 2021 pojawiła się najnowsza aktualizacja wyników badania, w którym na przestrzeni 5,3 roku wzięło udział ponad 18 tysięcy uczestników powyżej 50 r.ż. Suplementacja olejem rybnym skutecznie zwiększyła poziom n-3 PUFA i EPA, ale nie korelowały one z redukcją objawów depresyjnych u osób, które miały subkliniczne objawy depresyjne. W badaniu VITAL-DEP nie stwierdzono efektu prewencyjnego stosowania oleju rybnego wobec zaburzeń depresyjnych (Okereke i in., 2021).

W 2023 roku ponownie zbadano, czy poszczególne rodzaje i podtypy tłuszczów w diecie są związane z objawami depresji. Analizie poddano dane żywieniowe i społeczno-demograficzne 1572 Włochów mieszkających w obszarze śródziemnomorskim. Okazało się, że spożycie tłuszczu w diecie może być związane z objawami depresji, a różne rodzaje tłuszczów różnie przyczyniają się do tego zjawiska. Po skorygowaniu o potencjalne czynniki zakłócające stwierdzono istotne korzystne powiązanie pomiędzy niskim oraz umiarkowanym poziomem spożycia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych a objawami depresyjnymi (Q2 vs. Q1, iloraz szans (OR) = 0,60, 95% CI: 0,44, 0,84). Z kolei umiarkowane spożycie tłuszczów nasyconych wiązało się z nasileniem objawów depresyjnych (Q3 vs Q1, OR = 1,44, 95% CI: 1,02, 2,04). Biorąc pod uwagę długość łańcucha węglowego, osoby z małym lub umiarkowanym spożyciem krótkołańcuchowych nasyconych kwasów tłuszczowych i średniołańcuchowych nasyconych kwasów tłuszczowych były mniej narażone na objawy depresyjne. Uwzględniając poszczególne wielonienasycone kwasy tłuszczowe, osoby z umiarkowanym i wyższym spożyciem kwasu arachidonowego (C20:4) i kwasu eikozapentaenowego (C20:5) były mniej narażone na wystąpienie objawów depresji. Badanie to potwierdza ważną rolę wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, przedstawiając wiarygodne korzyści umiarkowanego spożycia krótko- i średniołańcuchowych nasyconych kwasów tłuszczowych (Currenti i in., 2023).

Przewagę w diecie WNKT z grupy omega-6 nad tymi z grupy omega-3 uważa się obecnie za przyczyniającą się do zaburzeń nastroju, metabolicznych czy zapalenia (Ryc. 1).



Rycina 1. Uproszczony mechanizm działania zaburzenia fizjologicznej równowagi w diecie niezbędnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych.

4. Składniki mineralne

4.1. Magnez

Magnez jest składnikiem mineralnym, który pełni ważną rolę w metabolizmie, jest składnikiem kości, odpowiada za przewodnictwo nerwowe i działanie mięśni oraz pomaga w normalizowaniu ciśnienia krwi. Dzielne zapotrzebowanie na magnez oscyluje w przedziale 310–420 mg. Niedobór magnezu jest wiązany z wieloma przewlekłymi chorobami np. migrenami, chorobą Alzheimera, nadciśnieniem, niewydolnością serca czy cukrzycą (Volpe, 2013).

Od lat podkreślano wpływ magnezu na stres, niepokój oraz samopoczucie (Boyle, Lawton i Dye, 2017). Jak wykazano w badaniu przeprowadzonym na studentach, stresujące okoliczności egzaminu powodują zwiększoną ekskrecję magnezu z moczem, a obniżenie jego poziomu w organizmie dodatkowo zwiększa subiektywne odczucie niepokoju (Grases i in., 2006). U osób chorujących na depresję poziom magnezu w surowicy jest znacznie niższy niż prawidłowy. Średnia wartość stężenia magnezu w badanej grupie osób chorych na depresję wynosiła $1,72 \pm 0,33$ mg/dl, a wartość populacyjna to $2,1 \pm 0,26$ mg/dl (Bhatia i in., 2020). Zbadano również, że obniżone spożycie magnezu wpływa negatywnie na stan lęku, zaburzenia depresyjne oraz zwiększa ryzyko rozwoju depresji (Jacka i in., 2009; Sun i in., 2019).

Stres wiąże się również z wahaniami hormonalnymi – główną rolę spełnia tutaj kortyzol, nazywany potocznie hormonem stresu (Vedhara i in., 2003). Wpływ suplementacji magnezu na stężenie kortyzolu

i jego metabolitów w moczu zbadali w 2020 roku Schutten i in. w postaci analizy post-hoc randomizowanego badania kliniczno-kontrolnego. Część grupy badawczej codziennie przez 24 tygodnie przyjmowała 350 mg magnezu, a druga część placebo. Po zakończeniu badania w grupie przyjmującej magnez zarejestrowano znaczne zmniejszenie wydalanego z moczem kortyzolu. Badacze sugerują, że suplementacja magnezem może usprawniać metabolizm glikokortykoidów (Schutten i in., 2021).

W ostatnim czasie bada się związek neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) z patogenezą depresji. BDNF jest zaangażowany we wzrost i proliferację neuronów, neurotransmisję synaptyczną i neuroplastyczność. Związek suplementacji magnezu na poziom BDNF w surowicy zbadali Afsharham i in. w 2021 roku. W podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu kliniczno-kontrolnym wzięło udział 46 osób z klinicznie zdiagnozowaną depresją. Uczestnicy zostali podzieleni na dwie równe grupy. Przez 8 tygodni jedna z nich przyjmowała 500 mg magnezu dziennie, a druga placebo. Suplementacja magnezem pozytywnie wpływała na wynik testu Becka i poziom magnezu w surowicy u pacjentów z depresją, ale nie miała istotnego wpływu na poziom BDNF (Afsharfar i in., 2021).

Przegląd z 2020 roku podsumował badania dotyczące wpływu magnezu na zdrowie psychiczne. Wykazano, że poziom magnezu w surowicy u osób chorych na depresję jest obniżony względem normy populacyjnej. Zidentyfikowano również kilka randomizowanych badań kliniczno-kontrolnych suplementacji magnezem, których wyniki są niejednoznaczne. W trzech badaniach wykazano skuteczność suplementacji magnezem w leczeniu depresji (Ryszewska-Pokraśniewicz i in., 2018; Rajizadeh i in., 2017; Tarleton i in., 2017). Z kolei w badaniach przeprowadzonych przez Fard i in. (2017) oraz Mehdi i in. (2017) nie stwierdzono żadnego wpływu magnezu na depresję. W tym samym przeglądzie szukano również powiązań magnezu z zaburzeniami lękowymi. W trzech z czterech badań nie odnotowano różnic w stężeniu magnezu w surowicy u pacjentów z uogólnionymi zaburzeniami lękowymi i zaburzeniami lękowymi podczas dużego epizodu depresji w porównaniu ze zdrowymi osobami (Nahar i in., 2010; Camardese i in., 2012; Islam i in., 2013). Z kolei w jednej pracy (Camardese i in., 2012) zauważono korelację pomiędzy niższym poziomem magnezu w surowicy a gorszymi wynikami leczenia pacjentów. Przedstawiono hipotezę, że hipomagnezemia może odgrywać rolę w odpowiedzi pacjenta na leczenie. W kontekście suplementacji magnezem i jego wpływu na zaburzenia lękowe nie znaleziono badań, w których udowodniono pozytywną zależność (Botturi i in., 2020).

Kolejny przegląd dotyczył wpływu magnezu na niepokój i lęk. Stwierdzono, że wyniki przestudiowanych badań wskazują na pozytywny wpływ suplementacji na odczuwanie niepokoju. Podkreślano jednak, że jakość obecnych dowodów jest słaba i badania wymagają zgłębienia tego tematu (Boyle, Lawton i Dye, 2017).

4.2. Cynk

Kolejnym mikroelementem pełniącym ważną rolę w naszym organizmie jest cynk. Zapewnia on homeostazę, funkcjonowanie układu immunologicznego, reguluje procesy zapalne i apoptozę. Wiele chorób wiąże częściowo swoją patogenezę z niedoborem cynku, m.in.: miażdżyca naczyń krwionośnych, choroby neurologiczne, choroba Alzheimera, cukrzyca czy depresja (Chasapis i in., 2012).

Już w latach 90. powiązano obniżony poziom cynku w organizmie z obniżeniem nastroju (Maes i in., 1994). W badaniu z 2020 roku przebadano pod kątem niedoboru cynku 297 starszych uczestników (144 mężczyzn i 153 kobiety). Wykazano, że częstość występowania niedoboru cynku w surowicy wynosiła 23,2%, a 72,4% uczestników otrzymywało cynk z dietą w ilości mniejszej niż średnie zapotrzebowanie. W populacji badanej zauważono wysokie rozpowszechnienie depresji (42,2%) i lęku (52,5%), a natężenie objawów chorobowych korelowało z obniżonym stężeniem cynku w surowicy (Anbari-Nogyni i in., 2020).

Cynk jest inhibitorem receptorów NMDA; zarówno kompetencyjne, jak i niekompetencyjne inhibitory receptorów NMDA mogą posiadać właściwości antydepresyjne (Serafini i in., 2013; Papp i Moryl, 1994). Z antydepresyjnym działaniem cynku wiąże się zatem duże nadzieje (Rosa i in., 2003).

Wpływ suplementacji cynku był badany przez Ranjabara i in. (2014). Przeprowadzono jednoosrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie suplementacji cynku, kontrolowane za pomocą placebo, u 44 pacjentów z depresją. Zostali oni podzieleni na dwie grupy – jedna przyjmowała codziennie 25 mg cynku a druga placebo. Efekty oceniano za pomocą Skali depresji Hamiltona na początku, po 6 i po 12 tygodniach. Dodatkowo na początku i na końcu badania mierzono pacjentom poziom IL-6, TNF-alfa, BDNF w osoczu. Wyniki badania sugerują pozytywny wpływ suplementacji preparatem cynku. Na początku badania nie stwierdzono istotnych różnic w żadnej zmiennej pomiędzy grupami badawczymi. Po 12 tygodniach zauważono znaczące zmniejszenie natężenia objawów depresji w grupie suplementowanej ($p < 0,01$ w 12 tygodniu). Na koniec badania nie zaobserwowano jednak istotnych różnic w poziomach IL-6, TNF- α i BDNF-a w osoczu pomiędzy grupami.

Zarejestrowano również pozytywny wpływ suplementacji cynkiem w skojarzeniu z przyjmowaniem leków przeciwdepresyjnych: 44 pacjentów z dużą depresją leczonych SSRI zostało losowo przydzielonych do dwóch grup otrzymujących suplementację 25 mg cynkiem albo placebo przez 12 tygodni. Średni wynik Inwentarza depresji Becka zmniejszył się znacząco na korzyść grupy, w której był suplementowany cynk ($P < 0,05$) (Ranjbar i in., 2013).

Podsumowując różne badania, można stwierdzić, że naukowcy potwierdzają pozytywny wpływ cynku na zaburzenia depresyjne, ale podkreślają również ograniczenia w dostępnych badaniach i źródłach informacji (Lai i in., 2012; Yosae i in., 2022).

4.3. Selen

W ludzkim organizmie składnik ten znajdziemy w selenoproteinach, które pełnią rolę antyoksydantów oraz spełniają funkcje enzymatyczne. Główną selenoproteiną jest peroksydaza glutationowa (GPX), która wspomaga kontrolę nadmiernej produkcji wolnych rodników w miejscu zapalenia. Zaburzenia poziomu tych substancji w organizmie wpływają na zwiększony stres oksydacyjny, który ma znaczenie w etiopatogenezie zaburzeń depresyjnych czy lękowych (Berk i in., 2008; Hariharan i Dharmaraj, 2020).

Niedobór selenu jest związany ze zwiększoną śmiertelnością, upośledzeniem funkcji immunologicznych oraz zubożeniem funkcji poznawczych. Zbyt wysokie dawki suplementów z selenem mogą być jednak toksyczne (Barchielli, Capperucci i Tanini, 2022).

Od lat 90. podejrzewa się, że zmniejszona podaż selenu wpływa negatywnie na nastrój. Już wtedy ustalono, że niedobory selenu powodują obniżenie nastroju, zwiększenie niepokoju, zmęczenie, i to zaledwie po 5 tygodniach jego zmniejszonego spożycia (Benton i Cook, 1991).

Zbadano związek pomiędzy selenem a funkcjami mózgu. Zaburzenia jego poziomu mają wpływ na rozwój chorób, takich jak: choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, epilepsja. Podejrzewa się, że selenoproteiny odgrywają szczególną rolę w przewodnictwie GABA-ergicznym. Badania wskazują również wpływ selenu na wydzielanie dopaminy i acetylocholino (Solovyev, 2015). Ranga selenu w kontekście ośrodkowego układu nerwowego nasuwa wnioski, że może on mieć znaczenie w rozwoju zaburzeń psychicznych, między innymi depresyjnych i lękowych.

W badaniu Czadernego z 2021 analizowano wpływ m.in. niedoboru selenu na zaburzenia depresyjne z uwzględnieniem możliwych czynników zakłócających. Badanie zostało przeprowadzone na próbie 9354 mężczyzn i kobiet w wieku 45–65 lat z kohorty Polish-Norwegian Study (PONS). Spośród niedietetycznych czynników największy wpływ na rozwój depresji miały problemy w życiu prywatnym (stiażyzowany efekt całkowity 0,181), ból (0,179) i niskie dochody (0,178). W modelu wykazano istotny wpływ niskiego spożycia selenu (0,133), wysokiego spożycia lipidów (0,102) i niskiego spożycia żelaza (0,065) na zaburzenia depresyjne. Pozostałe czynniki dietetyczne nie wpływały w sposób istotny na ryzyko powstania zaburzeń depresyjnych ($p > 0,05$). Badacze potwierdzili na podstawie analizowanych danych hipotezę o pozytywnym wpływie selenu na zdrowie psychiczne człowieka. Podkreślali jednak, iż wpływ dietetycznych czynników ryzyka na zaburzenia depresyjne jest umiarkowany w porównaniu ze zmiennymi

niedietetycznymi, które najbardziej korelowały z ryzykiem rozwoju zaburzeń depresyjnych (Czaderny, 2021).

Zgłębiono również temat zależności suplementacji selenem a depresji poporodowej. Wyniki wskazują, że kobiety, które od pierwszego trymestru przyjmowały 100 mikrogramów selenu dziennie, miały znacznie niższe wyniki w Edynburskiej skali depresji poporodowej w porównaniu z kobietami, które w tym samym czasie zaczęły przyjmować placebo. Rezultaty badania sugerują, że suplementacja selenem może częściowo zapobiegać powstawaniu depresji poporodowej lub zmniejszać jej nasilenie (Mokhber i in., 2011).

4.4. Żelazo

Kolejnym mikroelementem mającym potencjalny wpływ na nastrój jest żelazo. Jest niezbędne do przeprowadzania procesów metabolicznych, transportu tlenu i wytwarzania energii komórkowej. Pełni również kluczową rolę w replikacji i naprawie DNA (Zhang, 2014). Żelazo wpływa również na pracę mózgu oraz funkcje poznawcze poprzez udział w metabolizmie neurotransmiterów, m.in.: dopaminy, serotoniny, noradrenaliny (Beard, 2003). Zaburzenia homeostazy tego minerału związane są z etiopatogenezą chorób takich jak: choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, choroba Creutzfeldta-Jakoba oraz innych zaburzeń psychicznych (Singh i in., 2014).

Niedobór żelaza może prowadzić do niedokrwistości, która dotyczy ponad 1,2 miliarda osób na całym świecie. Do powstawania niedoborów najczęściej przyczyniają się sytuacje, w których fizjologiczne zapotrzebowanie na żelazo jest zwiększone. Dzieje się tak u dzieci, młodzieży, młodych i ciężarnych kobiet lub przy patologicznym wadliwym wchłanianiu lub przewlekłej utracie krwi (Camaschella, 2019). Zbadano, że niedobór żelaza jest częstszy u osób z zaburzeniami depresyjnymi oraz innymi zaburzeniami psychicznymi niż u osób zdrowych. Wiąże się to ze zwiększonym zmęczeniem, spadkiem nastroju oraz słabszą pamięcią (Mills i in., 2017; Lee i in., 2020). W przeglądzie z 2020 roku podkreślono ważną rolę suplementacji żelaza w zmniejszaniu nasilenia depresji. Wyodrębnione w przeglądzie badania wskazywały na związek suplementacji żelaza z natężeniem objawów depresyjnych (r -0,19 do -0,43 i ORs 1,70–4,64). Największy związek z ciężkością depresji miał niski poziom ferrytyny i niski poziom hemoglobiny. Dodatkowo wykazano, że kobiety w wieku reprodukcyjnym były bardziej narażone na niedokrwistość z niedoboru żelaza niż inne populacje (Bibi, Basharat i Basharat, 2020).

Analiza danych z 2020 podsumowała wpływ suplementacji żelaza na samopoczucie osób z anemią spowodowaną niedoborem tego pierwiastka. Przeanalizowano dane 19 397 pacjentów z anemią spowodowaną niedoborem żelaza i 38 794 osoby bez anemii. Skorygowany o wiek, płeć, poziom dochodów, choroby współistniejące, suplementację żelaza i obszar zamieszkania współczynnik zagrożenia (aHRs) wystąpienia zaburzeń psychicznych wynosił 1,52 (95% CI = 1,45–1,59) w grupie IDA w porównaniu z grupą bez IDA. Zaburzenia psychiczne, które najczęściej korelowały z IDA, to: zaburzenia lękowe, depresja, zaburzenia snu i zaburzenia psychotyczne. Co ciekawe, u pacjentów z anemią z niedoboru żelaza, którzy suplementowali żelazo, zauważono zmniejszenie ryzyka zaburzeń psychicznych. Ponadto u tych pacjentów występowało również mniejsze ryzyko zaburzeń snu (Lee i in., 2020).

W licznych badaniach podkreślano pozytywny wpływ suplementacji żelaza na nastrój i zdrowie psychiczne człowieka oraz korelacji z natężeniem objawów depresyjnych (Bibi, Basharat i Basharat, 2020). Badacze sugerują jednak, że potrzeba większej liczby badań, aby zgłębić ten temat.

5. N-acetylocysteina

Substancją, w której pokłada się duże nadzieje w kontekście leczenia zaburzeń depresyjnych i lękowych, jest N-acetylocysteina, znana jako odtrutka w sytuacji przedawkowania paracetamolu. Jest stosowana

również jako substancja mukolityczna (Green i in., 2013). Coraz szerzej mówi się o potencjalnym zastosowaniu N-acetylocysteiny w leczeniu chorób neurologicznych, uzależnień, schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej, zaburzeń lękowych czy depresyjnych. Mechanizm działania N-acetylocysteiny cały czas jest badany, ale podkreśla się jej rolę w procesach przeciwzapalnych, antyoksydacyjnych oraz regulacji produkcji neurotransmiterów (Dean, Giorlio i Berk, 2011; Samuni i in., 2013).

Przegląd i metaanaliza z 2016 roku zgromadziły dotychczasową wiedzę na ten temat. Wzięto pod uwagę 5 badań i skoncentrowano się na zmianach w objawach depresyjnych, poziomie niepokoju, jakości życia. Badania trwały od 12 do 24 tygodni. Pacjenci, którzy przyjmowali N-acetylocysteinę, osiągnęli lepsze wyniki w punktacji Skali depresji Montgomery–Åsberg, Skali depresji Hamiltona oraz skali CGI w porównaniu z grupami placebo. Badacze wnioskują, że suplementacja może być korzystna we wspomaganiu leczenia zaburzeń depresyjnych oraz ogólnego funkcjonowania (Fernies i in., 2016).

Badano też wpływ suplementacji N-acetylocysteiną na markery zapalenia i neurogenezy w depresji. Badanie trwało 16 tygodni i wzięto w nim udział 252 uczestników, których podzielono losowo na dwie grupy. W jednej z nich badani zostali poddani suplementacji N-acetylocysteiną w dawce 2000 mg na dobę, w drugiej uczestnicy przyjmowali placebo. Od wszystkich osób pobrano również próbki surowicy na początku i na końcu fazy leczenia (tydzień 12) w celu określenia zmian poziomu IL-6, CRP i BDNF. Po 16 tygodniach leczenia NAC zauważono w grupie suplementowanej znaczne obniżenie nasilenia objawów depresyjnych mierzonych w Skali depresji Montgomery–Åsberg. Poziom IL-6 w surowicy był związany z obniżeniem punktacji w MADRS niezależnie od odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono jednak istotnych zmian w poziomach IL-6, CRP i BDNF po leczeniu NAC (Berk i in., 2014).

Badania na temat wpływu NAC na poziom niepokoju i stresu są bardzo ograniczone. Opublikowano opis przypadku 17-letniego chłopca z długą historią leczenia zaburzeń lękowych w postaci lęku uogólnionego (GAD). Pacjent przyjmował leki typu SSRI, jednak leczenie nie było w pełni skuteczne. Nadal odczuwał lęk społeczny, a wynik w skali klinicznego globalnego wrażenia ciężkości choroby utrzymywał się na poziomie 5. Do leczenia dołączono suplementację NAC w dawce 600 mg dwa razy dziennie. W ciągu 4 tygodni pacjent zgłosił znaczne obniżenie niepokoju, a wynik w skali CGI-S zmniejszył się do 4. Podjęto wtedy decyzję o zwiększeniu dawki NAC do 1200 mg dwa razy dziennie, co jeszcze korzystniej wpłynęło na nastrój pacjenta. Zauważył on poprawę samopoczucia w sytuacjach społecznych, zmniejszenie wewnętrznego subiektywnego napięcia, nerwowości oraz objawów somatycznych. Dodatkowo wynik w skali CGI-S spadł do poziomu 2, a młody mężczyzna nie zgłaszał żadnych objawów ubocznych suplementacji. Badacze sugerują duży potencjał suplementacji NAC u pacjentów, którzy uzyskali jedynie częściową remisję objawów za pomocą tradycyjnej farmakoterapii. Początek złagodzenia objawów niepokoju został uzyskany już po tygodniu suplementacji (Strawn i Saldaña, 2012).

6. Diety

Od wielu lat dostrzegano zależność pomiędzy odżywianiem a samopoczuciem. Zauważono, że dieta bogata w orzechy, owoce, warzywa oraz rośliny strączkowe, a uboga w czerwone mięso pozytywnie wpływa na nasz nastrój. Najszerzej rekomendowaną dietą jest dieta śródziemnomorska. W wielu badaniach potwierdzono, że jej stosowanie oraz unikanie produktów prozapalnych jest połączone ze zmniejszeniem natężenia objawów depresyjnych (Lassale i in., 2019). Dodatkowo pozytywny wpływ diety na samopoczucie wykazywano u osób stosujących dietę paleo, wegetariańską, ketogeniczną, DASH oraz dietę opartą na niskim indeksie glikemicznym.

Bardzo niekorzystna jest natomiast dieta oparta na cukrach prostych. Stwierdzono, że częste przyjmowanie cukrów prostych ze słodczy i przekąsek znacznie zwiększa ryzyko depresji (Knüppel i in., 2017). Badacze sugerują, że może to mieć związek z niekorzystnym wpływem cukru na produkcję beta-endorfin

oraz stres oksydacyjny (Westover i Marangell, 2002). W Chinach zbadano, w jaki sposób spożywanie napojów wysokocukrowych wpływa na nastrój i niepokój. W badaniu wzięło udział ponad 8 tysięcy studentów. Grupa pijąca ponad 7 takich napojów w ciągu tygodnia miała znacznie podwyższone znaczniki stanów depresyjnych i niepokoju oznaczone w skalach GAD-2 oraz PGQ-2 w stosunku do grupy studentów pijących je rzadko lub wcale. Badacze sugerują, że ograniczenie przyjęcia cukrów prostych może również mieć pozytywny wpływ na inne zaburzenia psychiczne i niepokój (Zhang i in., 2019). Dodatkowo źródła omówionych w tekście nutraceutyków w pożywieniu przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Źródła omówionych w tekście nutraceutyków w pożywieniu.

Nutraceutyk	Przykłady źródeł w pożywieniu
Witamina D3	Ryby (węgorz, śledź, łosoś, makrela, sardynki), wątroba, ser, żółtko jaj, mleko, niektóre grzyby, tran
Witaminy z grupy B	Rośliny strączkowe, mięso, nabiał, drożdże, kielki zbóż, orzechy
Witamina C	Owoce cytrusowe (pomarańcza, cytryna, kiwi, grejpfrut), warzywa (pomidory, pietruszka, kalafior, papryka, brokuły)
Witamina E	Orzechy, nasiona, oleje roślinne, kielki, szpinak, pomidory, wątróbka, jaja, razowe pieczywo, marchew, dynia, czarne porzeczki, maliny, jagody, kiwi, brokuł, papryka, jarmuż
Kwasy omega-3	Ryby (szprot, śledź, tuńczyk, łosoś, makrela, dorsz), owoce morza, kawior, oleje roślinne, siemię lniane, orzechy
Magnez	Jarmuż, szpinak, rukola, natka pietruszki, warzywa strączkowe, otręby, kasza gryczana, kasza orkiszowa, kielki zbóż, gorzka czekolada, nasiona i orzechy, banany
Cynk	Ryby, owoce morza, mięso, żółtka jaj, orzechy i nasiona, pełnoziarniste produkty zbożowe, kielki pszenicy, drożdże
Selen	Orzechy, warzywa kapustne i cebulowe, pełnoziarniste produkty zbożowe, owoce morza, ryby, mięso, wątroba, jaja, grzyby, melasa
Żelazo	Wątroba, nerki, mięso, produkty zbożowe, jaja, warzywa (bób, burak, groszek zielony), owoce (porzeczki, poziomki, maliny), owoce suszone, nasiona roślin strączkowych (fasola, groch, soczewica, soja)
N-acetylocysteina	Mięso, rośliny strączkowe, mleko, orzechy ziemne, spirulina, kukurydza

6.1. Dieta śródziemnomorska

Dieta śródziemnomorska opiera się na tradycyjnym żywieniu populacji Grecji oraz Włoch. Jest bogata w warzywa, owoce, orzechy, nasiona strączkowe, oliwę, ryby oraz produkty zbożowe. Zaleca się unikanie czerwonego mięsa oraz ograniczenie spożycia jajek do 4 tygodniowo (Willett i in., 1995). Najważniejsze benefity płynące ze stosowania tej diety to: obniżenie poziomu cholesterolu LDL w surowicy, efekt antyoksydacyjny i przeciwzapalny, pozytywna stymulacja mikrobioty jelitowej do produkcji metabolitów wpływających korzystnie na nasze zdrowie (Tosti, Bertozzi i Fontana, 2018).

Badania potwierdzają pozytywny wpływ diety śródziemnomorskiej na zaburzenia depresyjne i lękowe (Psaltopoulou i in., 2013; Masana i in., 2018; Carlos i in., 2018; Sánchez-Villegas i in., 2013; Rienks, Dobson i Mishra, 2013). Warzywa i owoce są bogate w witaminy i antyoksydanty, które mają właściwości przeciwzapalne. Zwiększenie poziomu czynników zapalenia zwiększa bowiem ryzyko zaburzeń depresyjnych (Raison, Capuron i Miller, 2006). Dodatkowo antyoksydanty pozytywnie wpływają na poziom tryptofanu – prekursora serotoniny w naszym organizmie (Strasser, Gostner i Fuchs, 2016).

Dostrzega się również pozytywny wpływ kwasów tłuszczowych znajdujących się w rybach i orzechach. W Australii zbadano, że kobiety, które jadły więcej niż 2 ryby tygodniowo, wykazały o 25% niższe ryzyko depresji niż kobiety, które jadły tych ryb mniej (Smith i in., 2014).

Charakterystyczna dla tej diety jest również wysoka ilość przyjmowanego błonnika. Szacuje się, że może ona być wyższa nawet dwukrotnie w porównaniu z dietą „zachodnią”. Zalecana dzienna dawka błonnika to 25–38 g, natomiast przeciętny Amerykanin spożywa około 16 g błonnika dziennie (King, Mainous i Lambourne, 2012). Udowodniono, że wyższe przyjęcie błonnika w diecie powoduje modyfikację struktury mikrobioty człowieka w kierunku rodzaju *Bacterioides*, charakteryzującego się zwiększoną produkcją krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), które mają właściwości przeciwzapalne (Thorburn, Macia i Mackay, 2014).

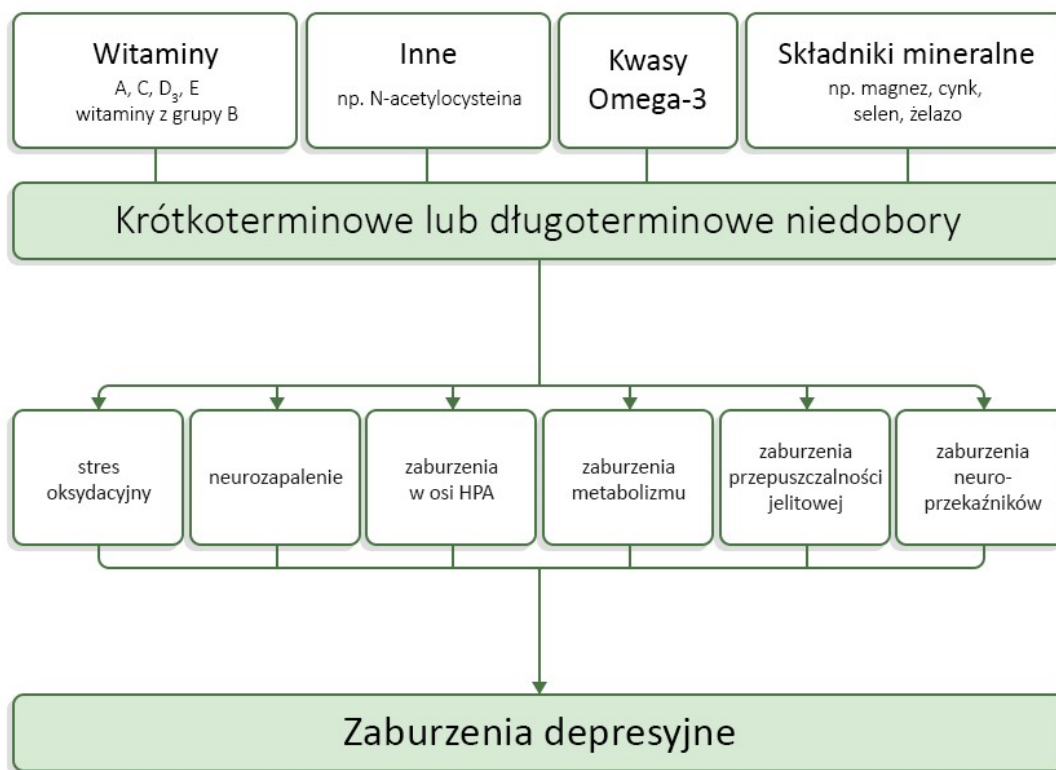
W badaniu kohortowym przeprowadzonym przez Yin i in. analizowano związek pomiędzy dietą śródziemnomorską a rozwojem depresji. Na przełomie lat 1991/1992 roku zebrano szczegółowe informacje na temat diety w losowej próbie 49 261 szwedzkich kobiet w wieku 29–49 lat. Oceniono przestrzeganie przez nich diety przy użyciu kwestionariusza częstotliwości spożycia żywności FFQ-6, biorąc pod uwagę potencjalne czynniki zakłócające (masa ciała, wzrost, poziom wykształcenia, palenie tytoniu, wcześniejsza cukrzyca i nadciśnienie oraz aktywność fizyczna). Wyniki były następnie sumowane jako wskaźnik przestrzegania diety śródziemnomorskiej, przy czym wartość 0 oznaczała minimalne przestrzeganie, a 9 – maksymalne. Uczestniczki badania były obserwowane do 2012 roku, zatem obserwacja trwała ponad 20 lat. W tym czasie rozpoznano 1677 incydentalnych przypadków depresji. Co ciekawe, zaobserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia depresji w przypadku średniego (ocena 4–5) i wysokiego (6–9) stopnia przestrzegania diety śródziemnomorskiej w porównaniu z niskim (0–3) stopniem przestrzegania (Yin i in., 2021).

Wpływ diety śródziemnomorskiej na objawy depresyjne u młodych mężczyzn zbadała Bayes i in. Badanie trwało 12 tygodni i ukończyło je 72 uczestników, którzy mieli przestrzegać zasad diety śródziemnomorskiej. Grupę kontrolną stanowiły osoby poddane terapii befriendingu. Przestrzeganie diety mierzono za pomocą Wskaźnika Przestrzegania Diety Śródziemnomorskiej (MEDAS). Pierwszorzędowym wskaźnikiem oceny była Skala inwentarza depresji Becka, a drugorzędowym – Skala jakości życia (QoL). Po 12 tygodniach wyniki pokazały, że w porównaniu z terapią befriendingu interwencja MD prowadzi do znaczącego spadku wyniku mierzonego w Skali Becka i wzrostu wyników QoL. Wyniki te podkreślają istotną rolę odżywiania w leczeniu depresji oraz podkreślają potrzebę określenia wytycznych żywieniowych dla pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi (Bayes, Schloss i Sibbritt, 2021).

7. Podsumowanie

Badacze coraz częściej zwracają uwagę na pozytywny wpływ odpowiedniej diety na zdrowie psychiczne oraz nastrój człowieka. Sugerowana jest suplementacja niektórymi związkami, których skuteczność została udowodniona na podstawie badań klinicznych. Podkreśla się jednak potrzebę dalszego zgłębiania wiedzy na ten temat, gdyż obecne dane nie są wystarczające, aby ustalić konkretne wytyczne dietetyczne w celu poprawy zdrowia psychicznego pacjentów.

Na Rycinie 2 przedstawiono uproszczone podsumowanie rozdziału z postulowanymi mechanizmami oddziaływania niedoborów wybranych nutraceutyków na zaburzenia nastroju. Szczegółowo zostało to omówione w rozdziale 8 monografii.



Rycina 2. Potencjalne mechanizmy powstawania zaburzeń depresyjnych w kontekście niedoborów w diecie.

Bibliografia

- Afsharfar M., Shahraki M., Shakiba M., Asbaghi O., Dashipour A. 2021. The effects of magnesium supplementation on serum level of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and depression status in patients with depression. *Clinical Nutrition ESPEN* 42, str. 381–386. DOI: [10.1016/j.clnesp.2020.12.022](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.12.022).
- Aggarwal K., Singh N.R., Bala N., Singh M. 2021. Major depressive disorder: association with vitamin C levels and role of vitamin C supplementation in pharmacotherapy. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* 10(4), nr art. 403. DOI: [10.18203/2319-2003.ijbcp20211023](https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20211023).
- Anbari-Nogyni Z., Bidaki R., Madadzadeh F., Sangsefidi Z.S., Fallahzadeh H., Karimi-Nazari E., Nadjarzadeh A. 2020. Relationship of zinc status with depression and anxiety among elderly population. *Clinical Nutrition ESPEN* 37, str. 233–239. DOI: [10.1016/j.clnesp.2020.02.008](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.02.008).
- Asbaghi O., Sadeghian M., Nazarian B., Sarreshtedari M., Mozaffari-Khosravi H., Maleki V., Alizadeh M., Shokri A., Sadeghi O. 2020. The effect of vitamin E supplementation on selected inflammatory biomarkers in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Scientific Reports* 10(1), nr art. 17234. DOI: [10.1038/s41598-020-73741-6](https://doi.org/10.1038/s41598-020-73741-6).
- Bachmann S. 2018. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. W *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15(7), nr art. 1425. DOI: [10.3390/ijerph15071425](https://doi.org/10.3390/ijerph15071425).
- Bandelow B., Michaelis S. 2015. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 17(3), str. 327–335. DOI: [10.31887/dcns.2015.17.3/bbandelow](https://doi.org/10.31887/dcns.2015.17.3/bbandelow).

- Barchielli G., Capperucci A., Tanini D. 2022. The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. *Antioxidants* 11(2), nr art. 251. DOI: [10.3390/antiox11020251](https://doi.org/10.3390/antiox11020251).
- Bayes J., Schloss J., Sibbritt D. 2021. A randomised controlled trial assessing the effect of a Mediterranean diet on the symptoms of depression in young men (the „AMMEND” study): A study protocol. *British Journal of Nutrition* 126(5), str. 730–737. DOI: [10.1017/S0007114520004699](https://doi.org/10.1017/S0007114520004699).
- Bazinet R.P., Layé S. 2014. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nature Reviews Neuroscience* 15(12). DOI: [10.1038/nrn3820](https://doi.org/10.1038/nrn3820).
- Beard J. 2003. Iron deficiency alters brain development and functioning. *Journal of Nutrition*. American Institute of Nutrition 133(5), str. 1468S–1472S. DOI: [10.1093/jn/133.5.1468S](https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1468S).
- Benton D., Cook R. 1991. The impact of selenium supplementation on mood. *Biological Psychiatry* 29(11), str. 1092–1098. DOI: [10.1016/0006-3223\(91\)90251-g](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90251-g).
- Berk M., Malhi G.S., Gray L.J., Dean O.M. 2013. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends in Pharmacological Sciences* 34(3), str. 167–177. DOI: [10.1016/j.tips.2013.01.001](https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.01.001).
- Berk M., Ng F., Dean O., Dodd S., Bush A.I. 2008. Glutathione: a novel treatment target in psychiatry. *Trends in Pharmacological Sciences* 29(7), str. 346–351. DOI: [10.1016/j.tips.2008.05.001](https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.05.001).
- Bibi M., Basharat S., Basharat B. 2020. Role of Iron Supplementation in Reducing Severity of Depression: A Review. *Asian Journal of Allied Health Sciences (AJAHS)* 5(1), str. 67–76. DOI: [10.52229/ajahs.v5i1.646](https://doi.org/10.52229/ajahs.v5i1.646).
- Black C.N., Bo M., Scheffer P.G., Cuijpers P., Penninx B.W.J.H. 2015. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 51, str. 164–175. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2014.09.025](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.09.025).
- Bottiglieri T. 2005. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29(7), str. 1103–1112. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2005.06.021](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.06.021).
- Botturi A., Ciappolino V., Delvecchio G., Boscutti A., Viscardi B., Brambilla P. 2020. The role and the effect of magnesium in mental disorders: A systematic review. *Nutrients* 12(6), nr art. 1661. DOI: [10.3390/nu12061661](https://doi.org/10.3390/nu12061661).
- Boyle N.B., Lawton C., Dye L. 2017. The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety and stress – a systematic review. *Nutrients* 9(5), nr art. 429. DOI: [10.3390/nu9050429](https://doi.org/10.3390/nu9050429).
- Buxeraud J., Faure S. 2021. Vitamin C. *Actualites Pharmaceutiques* 60(604), str. S24–S26. DOI: [10.1016/j.actpha.2021.01.025](https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.01.025).
- Camardese G., de Risio L., Pizi G., Mattioli B., Buccelletti F., Serrani R., Leone B., Sgambato A., Bria P., Janiri L. 2012. Plasma magnesium levels and treatment outcome in depressed patients. *Nutritional Neuroscience* 15(2), str. 78–84. DOI: [10.1179/1476830512Y.0000000002](https://doi.org/10.1179/1476830512Y.0000000002).
- Camaschella C. 2019. Iron deficiency. *Blood* 133(1), str. 30–39. DOI: [10.1182/blood-2018-05-815944](https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944).
- Carlos S., De La Fuente-Arrillaga C., Bes-Rastrollo M., Razquin C., Rico-Campà A., Martínez-González M.A., Ruiz-Canela M. 2018. Mediterranean diet and health outcomes in the SUN cohort. *Nutrients* 10(4), nr art. 439. DOI: [10.3390/nu10040439](https://doi.org/10.3390/nu10040439).
- Carr A.C., Bozonet S.M., Pullar J.M., Vissers M.C.M. 2013. Mood improvement in young adult males following supplementation with gold kiwifruit, a high-vitamin C food. *Journal of Nutritional Science* 2, nr art. e24. DOI: [10.1017/jns.2013.12](https://doi.org/10.1017/jns.2013.12).
- Chasapis C.T., Spiliopoulou C.A., Loutsidou A.C., Stefanidou M.E. 2012. Zinc and human health: An update. *Archives of Toxicology* 86(4), str. 521–534. DOI: [10.1007/s00204-011-0775-1](https://doi.org/10.1007/s00204-011-0775-1).
- Cheraskin E., Ringsdorf W.M., Medford F.H. 1976. Daily Vitamin C Consumption and Fatigability. *Journal of the American Geriatrics Society* 24(3), str. 136–137. DOI: [10.1111/j.1532-5415.1976.tb04284.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1976.tb04284.x).
- Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., Chaimani A., Atkinson L.Z., Ogawa Y., Leucht S., Ruhe H.G., Turner E.H., Higgins J.P.T., Egger M., Takeshima N., Hayasaka Y., Imai H., Shinohara K., Tajika A., Ioannidis J.P.A., Geddes J.R. 2018. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet* 391(10128), str. 1357–1366. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7).
- Colasanto M., Madigan S., Korczak D.J. 2020. Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 277, str. 940–948. DOI: [10.1016/j.jad.2020.09.025](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.025).

- Czaderny K. 2021. Risk factors for depression. New evidence on selenium deficiency and depressive disorders. *Psychiatria Polska* 54(6), str. 1109–1121. DOI: [10.12740/PP/112967](https://doi.org/10.12740/PP/112967).
- Dean O., Giorlando F., Berk M. 2011. N-acetylcysteine in psychiatry: Current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 36(2), str. 78–86. DOI: [10.1503/jpn.100057](https://doi.org/10.1503/jpn.100057).
- Fernandes B.S., Dean O.M., Dodd S., Malhi G.S., Berk M. 2016. N-acetylcysteine in depressive symptoms and functionality: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 77(4), str. e457–e466. DOI: [10.4088/JCP.15r09984](https://doi.org/10.4088/JCP.15r09984).
- Gariballa S. 2014. Poor vitamin C status is associated with increased depression symptoms following acute illness in older people. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 84(1–2), str. 12–17. DOI: [10.1024/0300-9831/a000188](https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000188).
- Ghadirian A.M., Ananth J., Engelsmann F. 1980. Folic acid deficiency and depression. *Psychosomatics* 21(11), str. 926–929. DOI: [10.1016/S0033-3182\(80\)73586-7](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(80)73586-7).
- Gibney S.M., Drexhage H.A. 2013. Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 8, str. 900–920. DOI: [10.1007/s11481-013-9462-8](https://doi.org/10.1007/s11481-013-9462-8).
- Grases G., Pérez-Castello J.A., Sanchis P., Casero A., Perelló J., Isern B., Rigo E., Grases F. 2006. Anxiety and stress among science students. Study of calcium and magnesium alterations. *Magnesium Research* 19(2), str. 102–106.
- Green J.L., Heard K.J., Reynolds K.M., Albert D. 2013. Oral and intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicity: A systematic review and meta-analysis. *Western Journal of Emergency Medicine* 14(3), str. 218–226. DOI: [10.5811/westjem.2012.4.6885](https://doi.org/10.5811/westjem.2012.4.6885).
- Hariharan S., Dharmaraj S. 2020. Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology* 28(3), str. 667–695. DOI: [10.1007/s10787-020-00690-x](https://doi.org/10.1007/s10787-020-00690-x).
- Hofmann S.G., Asnaani A., Vonk I.J.J., Sawyer A.T., Fang A. 2012. The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Cognitive Therapy and Research* 36(5), str. 427–440. DOI: [10.1007/s10608-012-9476-1](https://doi.org/10.1007/s10608-012-9476-1).
- Islam M.R., Islam M.R., Ali S., Karmoker J.R., Kadir M.F., Ahmed M.U., Nahar Z., Islam S.M.A., Islam M.S., Hasnat A., Islam M.S. 2020. Evaluation of serum amino acids and non-enzymatic antioxidants in drug-naïve first-episode major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 20(1), str. 102–106.
- Jacka F., Overland S., Stewart R., Tell G., Bjelland I., Mykletun A. 2009. Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: The Hordaland health study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 43(1), str. 45–52. DOI: [10.1080/00048670802534408](https://doi.org/10.1080/00048670802534408).
- Jorde R., Kubiak J. 2018. No improvement in depressive symptoms by vitamin D supplementation: Results from a randomised controlled trial. *Journal of Nutritional Science* 7, nr art. e30. DOI: [10.1017/jns.2018.19](https://doi.org/10.1017/jns.2018.19).
- Kaviani M., Nikooyeh B., Etesam F., Behnagh S.J., Kangarani H.M., Arefi M., Yaghmaei P., Neyestani T.R. 2022. Effects of vitamin D supplementation on depression and some selected pro-inflammatory biomarkers: a double-blind randomized clinical trial. *BMC Psychiatry* 22(1), nr art. 694. DOI: [10.1186/s12888-022-04305-3](https://doi.org/10.1186/s12888-022-04305-3).
- Kiecolt-Glaser J.K., Belury M.A., Andridge R., Malarkey W.B., Glaser R. 2011. Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: A randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity* 25(8), str. 1725–1734. DOI: [10.1016/j.bbi.2011.07.229](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.07.229).
- Kiecolt-Glaser J.K., Belury M.A., Porter K., Beversdorf D.Q., Lemeshow S., Glaser R. 2007. Depressive symptoms, omega-6:omega-3 fatty acids, and inflammation in older adults. *Psychosomatic Medicine* 69(3), str. 217–224. DOI: [10.1097/PSY.0b013e3180313a45](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3180313a45).
- King D.E., Mainous A.G., Lambourne C.A. 2012. Trends in Dietary Fiber Intake in the United States, 1999–2008. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 112(5), str. 642–648. DOI: [10.1016/j.jand.2012.01.019](https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.01.019).
- Knüppel A., Shipley M.J., Llewellyn C.H., Brunner E.J. 2017. Sugar intake from sweet food and beverages, common mental disorder and depression: Prospective findings from the Whitehall II study. *Scientific Reports* 7, nr art. 6287. DOI: [10.1038/s41598-017-05649-7](https://doi.org/10.1038/s41598-017-05649-7).

- Lai J., Moxey A., Nowak G., Vashum K., Bailey K., McEvoy M. 2012. The efficacy of zinc supplementation in depression: Systematic review of randomised controlled trials. *Journal of Affective Disorders* 136(1–2), str. e31–39. DOI: [10.1016/j.jad.2011.06.022](https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.022).
- Lassale C., Batty G.D., Baghdadli A., Jacka F., Sánchez-Villegas A., Kivimäki M., Akbaraly T. 2019. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Molecular Psychiatry* 24(7), str. 965–986. DOI: [10.1038/s41380-018-0237-8](https://doi.org/10.1038/s41380-018-0237-8).
- Lee H.S., Chao H.H., Huang W.T., Chen S.C.C., Yang H.Y. 2020. Psychiatric disorders risk in patients with iron deficiency anemia and association with iron supplementation medications: a nationwide database analysis. *BMC Psychiatry* 20(1), nr art. 216. DOI: [10.1186/s12888-020-02621-0](https://doi.org/10.1186/s12888-020-02621-0).
- Liao Y., Xie B., Zhang H., He Q., Guo L., Subramaniapillai M., Fan B., Lu C., McIntyre R.S. 2021. Correction: Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: a meta-analysis. *Translational Psychiatry* 11(1), str. 465. DOI: [10.1038/s41398-019-0515-5](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0515-5).
- Lin P.Y., Huang S.Y., Su K.P. 2010. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biological Psychiatry* 68(2), str. 140–147. DOI: [10.1016/j.biopsych.2010.03.018](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.018).
- Mokhber N., Namjoo M., Tara F., Boskabadi H., Rayman M.P., Ghayour-Mobarhan M., Sahebkar A., Majdi M.R., Tavallaie S., Azimi-Nezhad M., Shakeri M.T., Nematy M., Oladi M., Mohammadi M., Ferns G. 2011. Effect of supplementation with selenium on postpartum depression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 24(1), str. 104–108. DOI: [10.3109/14767058.2010.482598](https://doi.org/10.3109/14767058.2010.482598).
- Maes M., Christophe A., Bosmans E., Lin A., Neels H. 2000. In humans, serum polyunsaturated fatty acid levels predict the response of proinflammatory cytokines to psychologic stress. *Biological Psychiatry* 47(10). DOI: [10.1016/s0006-3223\(99\)00268-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00268-1).
- Maes M., De Vos N., Pioli R., Demedts P., Wauters A., Neels H., Christophe A. 2000. Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *Journal of Affective Disorders* 58(3), str. 241–246. DOI: [10.1016/s0165-0327\(99\)00121-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(99)00121-4).
- Malhi G.S., Mann J.J. 2018. Depression. *The Lancet* 392(10161), str. 2299–2312. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2).
- Masana M.F., Haro J.M., Mariolis A., Piscopo S., Valacchi G., Bountziouka V., Anastasiou F., Zeimbekis A., Tyrovolas D., Gotsis E., Metallinos G., Polystiopi A., Tur J.A., Matalas A.L., Lionis C., Polychronopoulos E., Sidossis L.S., Tyrovolas S., Panagiotakos D.B. 2018. Mediterranean diet and depression among older individuals: The multinational MEDIS study. *Experimental Gerontology* 110, str. 67–72. DOI: [10.1016/j.exger.2018.05.012](https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.05.012).
- Mikkelsen K., Stojanovska L., Apostolopoulos V. 2016. The Effects of Vitamin B in Depression. *Current Medicinal Chemistry* 23(38), str. 4317–4337. DOI: [10.2174/09298673233666160920110810](https://doi.org/10.2174/09298673233666160920110810).
- Mikola T., Marx W., Lane M.M., Hockey M., Loughman A., Rajapölvi S., Rocks T., O’Neil A., Mischooulon D., Valkonen-Korhonen M., Lehto S. M., Ruusunen A. 2022. The effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 23(38), str. 4317–4337. DOI: [10.2174/09298673233666160920110810](https://doi.org/10.2174/09298673233666160920110810).
- Mills N.T., Maier R., Whitfield J.B., Wright M.J., Colodro-Conde L., Byrne E.M., Scott J.G., Byrne G.J., Hansell N.K., Vinkhuyzen A.A.E., CouvyDuchesne B., Montgomery G.W., Henders A.K., Martin N.G., Wray N.R., Benjamin B. 2017. Investigating the relationship between iron and depression. *Journal of Psychiatric Research* 94, str. 148–155. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2017.07.006](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.07.006).
- Mostafa M., Hassan W., Helal S., Osman K., Khalifa H., Abdelhameed Z., Abdel Rahman A. 2021. Determination of folic acid and vitamin B12 serum levels in patients with major depressive disorder in Upper Egypt population: a case–control study. *Journal of Current Medical Research and Practice* 6(2), nr art. 122. DOI: [10.4103/JCMRP.JCMRP_59_20](https://doi.org/10.4103/JCMRP.JCMRP_59_20).
- Nahar Z., Azad M.A.K., Rahman M.A., Rahman M.A., Bari W., Islam S.N., Islam M.S., Hasnat A. 2010. Comparative analysis of serum manganese, zinc, calcium, copper and magnesium level in panic disorder patients. *Biological Trace Element Research* 133(3), str. 284–290. DOI: [10.1007/s12011-009-8441-7](https://doi.org/10.1007/s12011-009-8441-7).

- Okereke O.I., Reynolds C.F., Mischoulon D., Chang G., Vyas C.M., Cook N.R., Weinberg A., Bubes V., Copeland T., Friedenberg G., Lee I.M., Buring J.E., Manson J.E. 2020. Effect of Long-term Vitamin D3 supplementation vs placebo on risk of depression or clinically relevant depressive symptoms and on change in mood scores: a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 324(5), str. 471–480. DOI: [10.1001/jama.2020.10224](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10224).
- Okereke O.I., Vyas C.M., Mischoulon D., Chang G., Cook N.R., Weinberg A., Bubes V., Copeland T., Friedenberg G., Lee I.M., Buring J.E., Reynolds C.F., Manson J.A.E. 2021. Effect of long-term supplementation with marine omega-3 fatty acids vs placebo on risk of depression or clinically relevant depressive symptoms and on change in mood scores: a randomized clinical trial. *JAMA* 326(23), str. 2385–2394. DOI: [10.1001/jama.2021.21187](https://doi.org/10.1001/jama.2021.21187).
- Orzechowska A., Łukasik M., Gałęcki P. 2021. Suicide – definition of the phenomenon and prevalence in Poland. *Polish Annals of Medicine* 28(1), str. 77–81. DOI: [10.29089/2020.20.00104](https://doi.org/10.29089/2020.20.00104).
- Palacios C., Gonzalez L. 2014. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 144(Part A), str. 138–145. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2013.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003).
- Papakostas G.I., Cassiello C.F., Iovieno N. 2012. Folate and S-adenosylmethionine for major depressive disorder. *Canadian Journal of Psychiatry* 57(7), str. 406–413. DOI: [10.1177/070674371205700703](https://doi.org/10.1177/070674371205700703).
- Papp M., Moryl E. 1994. Antidepressant activity of non-competitive and competitive NMDA receptor antagonists in a chronic mild stress model of depression. *European Journal of Pharmacology* 263(1–2), str. 1–7. DOI: [10.1016/0014-2999\(94\)90516-9](https://doi.org/10.1016/0014-2999(94)90516-9).
- Penninx B.W., Pine D.S., Holmes E.A., Reif A. 2021. Anxiety disorders. *The Lancet* 397, str. 914–927. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00359-7).
- Psaltopoulou T., Sergentanis T.N., Panagiotakos D.B., Sergentanis I.N., Kosti R., Scarmeas N. 2013. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Annals of Neurology* 74(4), str. 580–591. DOI: [10.1002/ana.23944](https://doi.org/10.1002/ana.23944).
- Punia S., Sandhu K.S., Siroha A.K., Dhull S.B. 2019. Omega 3-metabolism, absorption, bioavailability and health benefits: a review. *PharmaNutrition* 10, nr art. 10062. DOI: [10.1016/j.phanu.2019.100162](https://doi.org/10.1016/j.phanu.2019.100162).
- Raison C.L., Capuron L., Miller A.H. 2006. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology* 27(1), str. 24–31. DOI: [10.1016/j.it.2005.11.006](https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006).
- Rajizadeh A., Mozaffari-Khosravi H., Yassini-Ardakani M., Dehghani A. 2017. Effect of magnesium supplementation on depression status in depressed patients with magnesium deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 35, str. 56–60. DOI: [10.1016/j.nut.2016.10.014](https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.10.014).
- Ranjbar E., Kasaei M.S., Mohammad-Shirazi M., Nasrollahzadeh J., Rashidkhani B., Shams J., Mostafavi S.A., Mohammadi M.R. 2013. Effects of Zinc supplementation in patients with major depression: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Psychiatry* 8(2), str. 73–79.
- Ranjbar E., Kasaei M.S., Mohammad-Shirazi M., Nasrollahzadeh J., Rashidkhani B., Shams J., Mostafavi S.A., Mohammadi M.R. 2014. Effects of zinc supplementation on efficacy of antidepressant therapy, inflammatory cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in patients with major depression. *Nutritional Neuroscience* 17(2), str. 65–71. Dostępne online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3796297/> (dostęp: 15.05.2024).
- Rienks J., Dobson A.J., Mishra G.D. 2013. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: Results from a large community-based prospective study. *European Journal of Clinical Nutrition* 67(1), str. 75–82. DOI: [10.1038/ejcn.2012.193](https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.193).
- Rizvi S., Raza S.T., Ahmed F., Ahmad A., Abbas S., Mahdi F. 2014. The role of Vitamin E in human health and some diseases. *Sultan Qaboos University Medical Journal* 14(2), str. e157–e165. Dostępne online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3997530/> (dostęp: 15.05.2024).
- Rosa A.O., Lin J., Calixto J.B., Santos A.R.S., Rodrigues A.L.S. 2003. Involvement of NMDA receptors and L-arginine-nitric oxide pathway in the antidepressant-like effects of zinc in mice. *Behavioural Brain Research* 144(1–2), str. 87–93. DOI: [10.1016/s0166-4328\(03\)00069-x](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(03)00069-x).

- Ryszewska-Pokraśniewicz B., Mach A., Skalski M., Januszko P., Wawrzyniak Z.M., Poleszak E., Nowak G., Pilc A., Radziwoń-Zaleska M. 2018. Effects of magnesium supplementation on unipolar depression: A placebo-controlled study and review of the importance of dosing and magnesium status in the therapeutic response. *Nutrients* 10(8), nr art. 1014. DOI: [10.3390/nu10081014](https://doi.org/10.3390/nu10081014).
- Sahraian A., Ghanizadeh A., Kazemeini F. 2015. Vitamin C as an adjuvant for treating major depressive disorder and suicidal behavior, a randomized placebo-controlled clinical trial. *Trials* 16, nr art. 94. DOI: [10.1186/s13063-015-0609-1](https://doi.org/10.1186/s13063-015-0609-1).
- Samuni Y., Goldstein S., Dean O.M., Berk M. 2013. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects* 1830(8), str. 4117–4129. DOI: [10.1016/j.bbagen.2013.04.016](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.04.016).
- Sánchez-Villegas A., Martínez-González M.A., Estruch R., Salas-Salvadó J., Corella D., Covas M.I., Arós F., Romaguera D., Gómez-Gracia E., Lapetra J., Pintó X., Martínez J.A., Lamuela-Raventós R.M., Ros E., Gea A., Wärnberg J., Serra-Majem L. 2013. Mediterranean dietary pattern and depression: The PREDIMED randomized trial. *BMC Medicine* 11, nr art. 208. DOI: [10.1186/1741-7015-11-208](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-208).
- Schutten J.C., Joris P.J., Minović I., Post A., van Beek A.P., de Borst M.H., Mensink R.P., Bakker S.J.L. 2021. Long-term magnesium supplementation improves glucocorticoid metabolism: A post-hoc analysis of an intervention trial. *Clinical Endocrinology* 94(2), str. 150–157. DOI: [10.1111/cen.14350](https://doi.org/10.1111/cen.14350).
- Serafini G., Pompili M., Innamorati M., Dwivedi Y., Brahmachari G., Girardi P. 2013. Pharmacological Properties of Glutamatergic Drugs Targeting NMDA Receptors and their Application in Major Depression. *Current Pharmaceutical Design* 19(10), str. 1898–1922. DOI: [10.2174/13816128113199990293](https://doi.org/10.2174/13816128113199990293).
- Singh N., Halder S., Tripathi A.K., Horback K., Wong J., Sharma D., Beserra A., Suda S., Anbalagan C., Dev S., Mukhopadhyay C.K., Singh A. 2014. Brain Iron Homeostasis: From molecular mechanisms to clinical significance and therapeutic opportunities. *Antioxidants and Redox Signaling* 20(8). DOI: [10.1089/ars.2012.4931](https://doi.org/10.1089/ars.2012.4931).
- Smith K.J., Sanderson K., McNaughton S.A., Gall S.L., Dwyer T., Venn A.J. 2014. Longitudinal associations between fish consumption and depression in young adults. *American Journal of Epidemiology* 179(10), str. 1228–1235. DOI: [10.1093/aje/kwu050](https://doi.org/10.1093/aje/kwu050).
- Solovyev N.D. 2015. Importance of selenium and selenoprotein for brain function: from antioxidant protection to neuronal signalling. *Journal of Inorganic Biochemistry* 153, str. 1–12. DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2015.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.09.003).
- Strasser B., Gostner J.M., Fuchs D. 2016. Mood, food, and cognition: Role of tryptophan and serotonin. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 19(1), str. 55–61. DOI: [10.1097/MCO.0000000000000237](https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000237).
- Strawn J.R., Saldaña S.N. 2012. Treatment with adjunctive N-acetylcysteine in an adolescent with selective serotonin reuptake inhibitor-resistant anxiety. *W Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 22(6), str. 472–473. DOI: [10.1089/cap.2012.0066](https://doi.org/10.1089/cap.2012.0066).
- Sun C., Wang R., Li Z., Zhang D. 2019. Dietary magnesium intake and risk of depression. *Journal of Affective Disorders* 246, str. 627–632. DOI: [10.1016/j.jad.2018.12.114](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.114).
- Tarleton E.K., Littenberg B., MacLean C.D., Kennedy A.G., Daley C. 2017. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: a randomized clinical trial. *PLoS ONE* 12(6), nr art. e0180067. DOI: [10.1371/journal.pone.0180067](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067).
- Terada Y., Okura Y., Kikusui T., Takenaka A. 2011. Dietary vitamin e deficiency increases anxiety-like behavior in juvenile and adult rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 75(10), str. 1894–1899. DOI: [10.1271/bbb.110190](https://doi.org/10.1271/bbb.110190).
- Thesing C.S., Milaneschi Y., Bot M., Brouwer I.A., Owens M., Hegerl U., Gili M., Roca M., Kohls E., Watkins E., Visser M., Penninx B.W.J.H. 2020. Supplementation-induced increase in circulating omega-3 serum levels is not associated with a reduction in depressive symptoms: Results from the MoodFOOD depression prevention trial. *Depression and Anxiety* 37(11), str. 1079–1088. DOI: [10.1002/da.23092](https://doi.org/10.1002/da.23092).
- Thorburn A.N., Macia L., Mackay C.R. 2014. Diet, metabolites, and „western-lifestyle” inflammatory diseases. *Immunity* 40(6), str. 833–842. DOI: [10.1016/j.immuni.2014.05.014](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.05.014).

- Tiemeier H., Hofman A., Kiliaan A.J., Meijer J., Breteler M.M. B. 2002. Vitamin E and depressive symptoms are not related. The Rotterdam Study. *Journal of Affective Disorders* 72(1), str. 79–83.
DOI: [10.1016/s0165-0327\(01\)00427-x](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00427-x).
- Tosti V., Bertozzi B., Fontana L. 2018. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *W Journals of Gerontology – Series A* 73(3), str. 318–326. DOI: [10.1093/gerona/glx227](https://doi.org/10.1093/gerona/glx227).
- Valles-Colomer M., Falony G., Darzi Y., Tigchelaar E.F., Wang J., Tito R.Y., Schiweck C., Kurilshikov A., Joossens M., Wijmenga C., Claes S., Van Oudenhove L., Zhernakova A., Vieira-Silva S., Raes, J. 2019. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology* 4(4), str. 623–632.
DOI: [10.1038/s41564-018-0337-x](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x).
- Vedhara K., Miles J., Bennett P., Plummer S., Tallon D., Brooks E., Gale L., Munnoch K., Schreiber-Kounine C., Fowler C., Lightman S., Sammon A., Rayter Z., Farndon J. 2003. An investigation into the relationship between salivary cortisol, stress, anxiety and depression. *Biological Psychology* 62(2), str. 89–96.
DOI: [10.1016/s0301-0511\(02\)00128-x](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(02)00128-x).
- Volpe S.L. 2013. Magnesium in disease prevention and overall health. *Advances in Nutrition* 4(3), str. 378S–383S.
DOI: [10.3945/an.112.003483](https://doi.org/10.3945/an.112.003483).
- Westover A.N., Marangell L.B. 2002. A cross-national relationship between sugar consumption and major depression? *Depression and Anxiety* 16(3), str. 118–120. DOI: [10.1002/da.10054](https://doi.org/10.1002/da.10054).
- Willett W.C., Sacks F., Trichopoulos A., Drescher G., Ferro-Luzzi A., Helsing E., Trichopoulos D. 1995. Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *American Journal of Clinical Nutrition* 61(6 suppl.), str.1402S–1406S. DOI: [10.1093/ajcn/61.6.1402S](https://doi.org/10.1093/ajcn/61.6.1402S).
- Xie F., Huang T., Lou D., Fu R., Ni C., Hong J., Ruan L. 2022. Effect of vitamin D supplementation on the incidence and prognosis of depression: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials. *Frontiers in Public Health* 10, nr art. 903547. DOI: [10.3389/fpubh.2022.903547](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.903547).
- Yin W., Löf M., Chen R., Hultman C.M., Fang F., Sandin S. 2021. Mediterranean diet and depression: a population-based cohort study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 18(1), nr art. 153.
DOI: [10.1186/s12966-021-01227-3](https://doi.org/10.1186/s12966-021-01227-3).
- Yosae S., Clark C.C.T., Keshtkaran Z., Ashourpour M., Keshani P., Soltani S. 2022. Zinc in depression: From development to treatment: A comparative/ dose response meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *General Hospital Psychiatry* 74, str. 110–117.
DOI: [10.1016/j.genhosppsych.2020.08.001](https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.08.001).
- Young L.M., Pipingas A., White D.J., Gauci S., Scholey A. 2019. A systematic review and meta-analysis of b vitamin supplementation on depressive symptoms, anxiety, and stress: Effects on healthy and ‘at-risk’ individuals. *Nutrients* 11(9), nr art. 2232. DOI: [10.3390/nu11092232](https://doi.org/10.3390/nu11092232).
- Zhang C. 2014. Essential functions of iron-requiring proteins in DNA replication, repair and cell cycle control. *Protein and Cell* 5(10), str. 750–760. DOI: [10.1007/s13238-014-0083-7](https://doi.org/10.1007/s13238-014-0083-7).
- Zhang X., Huang X., Xiao Y., Jing D., Huang Y., Chen L., Luo D., Chen X., Shen M. 2019. Daily intake of soft drinks is associated with symptoms of anxiety and depression in Chinese adolescents. *Public Health Nutrition* 22(14), str. 2553–2560. DOI: [10.1017/S1368980019001009](https://doi.org/10.1017/S1368980019001009).
- Zhu C., Zhang Y., Wang T., Lin Y., Yu J., Xia Q., Zhu P., Zhu D.M. 2020. Vitamin D supplementation improves anxiety but not depression symptoms in patients with vitamin D deficiency. *Brain and Behavior* 10(11), nr art. e01760. DOI: [10.1002/brb3.1760](https://doi.org/10.1002/brb3.1760).

NUTRIPSYCHIATRIA W ZABURZENIACH AFEKTYWNYCH TYPU DWUBIEGUNOWEGO

NUTRIPSYCHIATRY IN BIPOLAR DISORDER

Jakub Rogalski¹ ,
Oliwia Gawlik-Kotelnicka^{2*} 

¹ Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, jakub.rogalski1@stud.umed.lodz.pl

² Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

* oliwia.gawlik@umed.lodz.pl



Streszczenie: Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) jest istotnym problemem, zarówno klinicznym, jak i socjalnym. W kontekście terapii tego zaburzenia poszukiwane są nowe metody leczenia, które nie tylko zapewnią pełną remisję objawów, ale również nie będą wiązać się ze znacznymi działaniami niepożądanymi ich zastosowania, a także przywrócą pacjentom odpowiednią jakość życia. Coraz większe nadzieje pokładane są w wykorzystaniu nutraceutyków. Rozdział ten jest przeglądem najistotniejszych informacji na temat ich potencjalnego zastosowania w terapii ChAD – wielonienasyconych kwasów omega-3, N-acetylocysteiny, kwasu foliowego, koenzymu Q10, magnezu, czy poszczególnych aminokwasów. Przegląd literatury dostarcza dowodów na potencjalną skuteczność tych związków, jednak zaznacza się, że ich rola w terapii ChAD wymaga potwierdzenia kolejnymi badaniami naukowymi, szczególnie na większej grupie osób badanych, w celu uzyskania bardziej wiarygodnych wyników.

Słowa kluczowe: aminokwasy, choroba afektywna dwubiegunowa, koenzym Q10, N-acetylocysteina, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3

Abstract: Bipolar disorder is a significant clinical and social problem. In the context of the treatment of this disorder, new methods of treatment are sought, which will not only ensure complete remission of symptoms, but also will not be associated with significant side effects of their application, and will restore the patients' quality of life (QoL). More and more hopes are placed on the use of nutraceuticals. This chapter is a review of the most important informations regarding the potential use of nutraceuticals in therapy of bipolar disorder – omega-3 polyunsaturated acids, N-acetylcysteine, folic acid, coenzyme Q10, magnesium or amino acids. A literature review provides evidences for the potential effectiveness of these compounds, but it is noted that their role in the treatment of bipolar disorder requires further scientific research, especially on a larger group of patients, in order to obtain more reliable results.

Keywords: amino acids, bipolar disorder, coenzyme Q10, N-acetylcysteine, omega-3 polyunsaturated fatty acids

Wykaz skrótów

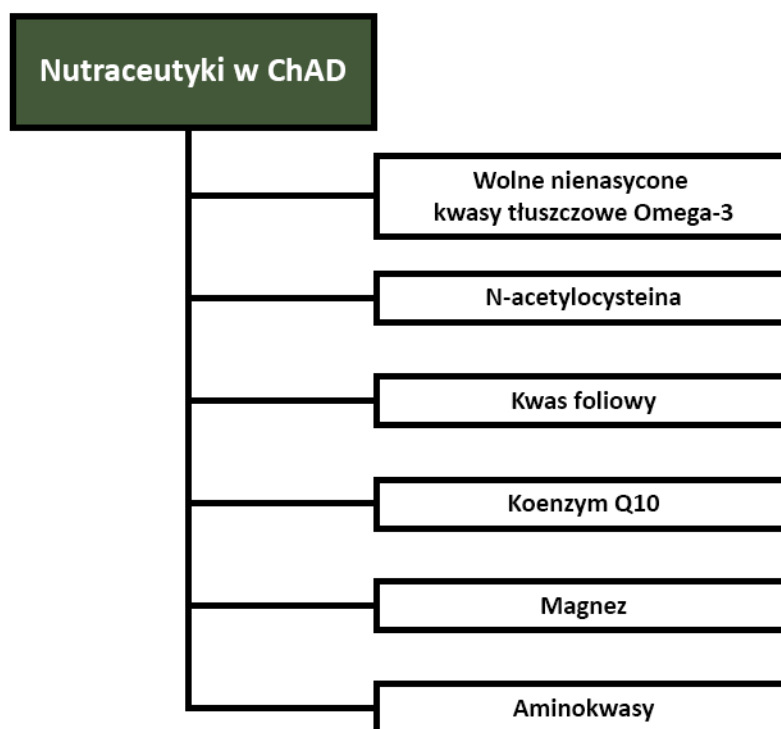
BDNF – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*)
BDRS – Skala Depresji Dwubiegunowej (ang. *Bipolar Depression Rating Scale*)
CGI – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (ang. *Clinical Global Impression*)
ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa
CoQ10 – koenzym Q10 (ang. *coenzyme Q10*)
DHA – kwas dokozaheksaenowy (ang. *docosahexaenoic acid*)
EPA – kwas eikozapentaenowy (ang. *eicosapentaenoic acid*)
etyl-EPA – eikozapentaenian etylu (ang. *ethyl-eicosapentaenoate*)
MADRS – Skala Depresji Montgomery-Asberg (ang. *Montgomery-Asberg Depression Scale*)
MTHFR – metylenotetrahydrofolian (ang. *methylenetetrahydrofolate*)
NAC – N-acetylocysteina (ang. *N-acetylcysteine*)
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
QoL – jakość życia (ang. *quality of life*)
WNKT n-3 – wolne nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3
YMRS – Skala Manii Younga (ang. *Young Mania Rating Scale*)

1. Wprowadzenie

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) jest przewlekłym, nawracającym zaburzeniem psychicznym, dla którego charakterystyczne są wahania nastroju i napędu. Dotyka ok. 2,4% światowej populacji i prowadzi zarówno do upośledzenia funkcji poznawczych, jak i do ogólnego obniżenia jakości życia (ang. *quality of life*, QoL) (Martínez-Arán i in., 2004; Michalak, Yatham i Lam, 2005; Stahl, 2007; Merikangas i in., 2011; Bonnín i in., 2012). U pacjentów z ChAD obserwuje się również zwiększoną zachorowalność na choroby somatyczne, takie jak otyłość, zespół metaboliczny, na schorzenia układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego czy zaburzenia endokrynologiczne (McLaren i Marangell, 2004; Connolly i Thase, 2011; Lala i Sajatovic, 2012; Ashton i in., 2021). Skutkuje to skróceniem życia pacjentów z ChAD nawet o 10–20 lat (Miller i Bauer, 2014). Biorąc pod uwagę złożoność tej choroby i jej konsekwencje, badacze i klinicyści koncentrują się nie tylko na zastosowaniu metod leczenia skutkujących remisją objawów, ale także na przywróceniu sprawności i dobrego samopoczucia pacjentów (Vieta i Torrent, 2016).

Uważa się, że niektóre nutraceutyki mogą wpływać na procesy, do zaburzenia których dochodzi w przebiegu ChAD, takich jak neurogeneza, stan zapalny, stres oksydacyjny czy dysfunkcja mitochondrialna (Ashton i in., 2021). Podkreśla się także rolę nutraceutyków w aktywności błonowych receptorów, kanałów jonowych oraz wtórnych przekaźników sygnału w komórce nerwowej, w mechanizmach epigenetycznych, w tym szlakach metylacji, a także w katabolizmie neuroprzekaźników (Popper, 2001; Kaplan i in., 2007). Tym samym nutraceutyki mogłyby być potencjalnie stosowne w ramach terapii ChAD jako substancje wspomagające leczenie.

W rozdziale tym skupiono się na substancjach, w przypadku których dotychczasowe wyniki ich zastosowania w terapii ChAD na podstawie dostępnych badań naukowych i literatury były najbardziej obiecujące.



Rycina 1. Nutraceutyki w ChAD omówione w rozdziale.

2. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (WNKT n-3)

Przeprowadzono szereg badań, aby wykazać potencjalny wpływ stosowania WNKT na przebieg ChAD. Sugeruje się, że leki normotymiczne oraz WNKT n-3 mogą wykazywać działanie synergistyczne (Stoll i in., 1999; Lee i in., 2007; Rao i in., 2008; Crawford, Bazinet i Sinclair, 2009). Stabilizacja nastroju jest prawdopodobnie osiągnięta poprzez oddziaływanie na kaskadę metaboliczną kwasu arachidonowego (Rao i in., 2008). Dodatkowo u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi często obserwuje się dysregulację w zakresie stosunku stężeń kwasów omega-3 do omega-6 na rzecz tych drugich, których metabolity wykazują działanie prozapalne, co może doprowadzać do zaostrzeń w przebiegu tychże zaburzeń psychicznych (Bozzatello i in., 2019). Zwiększenie stężenia neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) przez WNKT, do którego spadku dochodzi w kolejnych epizodach zarówno manii, jak i depresji w przebiegu ChAD, może wpływać na neuroprotekcję w OUN (Logan, 2003).

Część dotychczasowych badań naukowych nie wykazała istotnego efektu, jaki wiązałby się ze stosowaniem WNKT n-3 w terapii ChAD (Hirashima i in., 2004; Chiu i in., 2005; Keck i in., 2006), ale Frangou, Lewis i McCrone (2006) w trwającym 12 tygodni badaniu z podwójnie ślełą próbą wykazali istotną statystycznie poprawę w zakresie redukcji objawów u pacjentów z rozpoznaniem epizodem depresji w przebiegu ChAD po stosowaniu 1 g lub 2 g eikozapentaenu etylu (etyl-EPA) jako leczenia wspomagającego w porównaniu z placebo. Jednakże dawka podawanego kwasu tłuszczowego nie miała znaczenia. Również Stoll i in. (1999) w 4-miesięcznym badaniu z podwójnie ślełą próbą wykazali, że pacjenci leczeni kombinacją kwasu eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA) mieli znacznie dłuższy okres remisji niż pacjenci leczeni placebo, z istotną statystycznie poprawą w zakresie objawów depresyjnych w przebiegu epizodu depresji w ChAD. Eslahi i in. (2023) wykazali z kolei, że stosowanie 2 g na dobę kwasów omega-3 przez 2 miesiące wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia cytokin prozapalnych w surowicy krwi w porównaniu z placebo. Ponadto w tym samym badaniu zaobserwowano dodatnią korelację między poziomem prozapalnych cytokin w surowicy i nasileniem objawów depresyjnych w przebiegu ChAD ocenianym odpowiednimi skalami, co w kontekście stosowania kwasów omega-3 dostarcza pośredniego dowodu na zasadność włączania WNKT w schematy leczenia zaburzeń psychicznych w przebiegu ChAD. W innym badaniu wykazano z kolei, że zastosowanie terapii kwasami omega-3 u czternastu pacjentek ze stwierdzonym epizodem depresji w przebiegu ChAD spowodowało istotny statystycznie wzrost stężenia N-acetylo-asparagianinu, potencjalnego markera zarówno gęstości, jak i integralności neuronalnej w OUN, co może pośrednio potwierdzać neuroprotekcyjną rolę WNKT (Frangou i in., 2007).

3. N-acetylocysteina (NAC)

NAC znalazła zastosowanie w medycynie głównie jako środek mukolityczny oraz antidotum w przypadku zatrucia acetaminofenem. Jednak coraz częściej podkreśla się również potencjalne działanie terapeutyczne NAC w leczeniu chorób neurologicznych oraz szeregu zaburzeń psychicznych, w tym ChAD. Należy tu wspomnieć o 6-miesięcznym randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną, obejmującym 75 pacjentów z rozpoznaniem ChAD stanowiących grupę osób badanych, które wykazało, że stosowanie 1 g dziennie NAC przez 24 tygodni wiąże się z redukcją objawów depresyjnych w przebiegu ChAD (ocenianą przy pomocy Montgomery-Asberg Depression Scale – MADRS oraz Bipolar Depression Rating Scale – BDRS). Wykazano również, że zaprzestanie podawania NAC wiązało się z nawrotem objawów depresyjnych w przebiegu ChAD (Berk i in., 2008). Podobne rezultaty dotyczące poprawy w zakresie obecności objawów depresyjnych oraz jakości życia w przebiegu ChAD w trakcie stosowania NAC uzyskali Magalhães i in. (2011) oraz Berk i in. (2011). Dodatkowo inne badanie tych samych autorów wykazało, że stosowanie NAC może dawać szczególnie dobre efekty u pacjentów z rozpoznaną ChAD typu II w redukcji

objawów hipomaniakalnych ocenianych w skali Young Mania Rating Scale (YMRS), a także wykazywać efekt potencjalizujący zastosowanej farmakoterapii w indukcji remisji (Magalhães i in., 2013). Wstępne wyniki analizy post-hoc poprzednich badań wykazały, że stosowanie NAC może prowadzić do redukcji ruminacji dotyczących podjęcia samobójstwa, najprawdopodobniej poprzez swoje właściwości przeciwzapalne oraz hamujące układ glutaminergiczny (Waterdrinker i in., 2015).

Ostatnie badania dotyczące NAC nie wykazały jednak znaczącego wpływu stosowania tego nutraceutyku na redukcję objawów depresyjnych w przebiegu ChAD (Berk i in., 2019; Ellegaard i in., 2019). Tym samym rola NAC w terapii ChAD wymaga potwierdzenia kolejnymi badaniami naukowymi, szczególnie na większej grupie osób badanych, w celu uzyskania bardziej wiarygodnych wyników.

4. Kwas foliowy (witamina B9)

W kontekście ChAD zakłada się, że poziom kwasu foliowego u chorych może być istotnie niższy w porównaniu z grupą osób zdrowych (Hsieh i in., 2019). U podłoża tego stanu może leżeć m.in. dysregulacja enzymu reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) (Botto i Yang, 2000). Zwraca się również uwagę na polimorfizm genu MTHFR jako przyczynę takiego stanu, a nawet sugeruje się jego rolę jako potencjalnego czynnika predykcyjnego rozwoju ChAD (Kempisty i in., 2006; Ozbek i in., 2008). Ważnym aspektem wydaje się również niedostateczna podaż folianów w diecie u osób z rozpoznaniem ChAD. Badania epidemiologiczne i przekrojowe pokazują, że pacjenci z ChAD mieli istotnie złe nawyki żywieniowe (wykazywali m.in. tendencję do spożywania żywności przetworzonej), a część z nich osiągała nawet stan niedożywienia (Lakhan i Vieira, 2008; Abdulle i in., 2010).

Powstało niewiele badań, które skupiały się na kwasie foliowym jako potencjalnej substancji wspomagającej leczenie zarówno epizodów maniakalnych, jak i depresyjnych w przebiegu ChAD. Behzadi i in. (2009) wykazali, że połączenie walproinianu sodu z kwasem foliowym w dawce 3 mg na dobę przez okres 3 tygodni przynosi znacznie większą poprawę w redukcji objawów maniakalnych niż połączenie walproinianu sodu z placebo. Z kolei Geddes i in. (2016) nie stwierdzili statystycznie istotnej korzyści z dodania kwasu foliowego (500 mg/dobę) do kombinacji kwetiapiny (50 mg/dobę do 300 mg/dobę) i lamotryginy (100 mg/dobę do 200 mg/dobę) w leczeniu epizodu depresji w przebiegu ChAD przez 12 tygodni. Jednak w tym przypadku brak korzyści terapeutycznych w redukcji nasilenia objawów chorobowych mógł wynikać ze stosowania kwasu foliowego zamiast metylofolianu, którego to metabolizm nie zależy od polimorfizmu T677C MTHFR (Prinz-Langenohl i in., 2009). Nierenberg i in. (2017), dołączając do standardowej farmakoterapii epizodu depresji w przebiegu ChAD typu I 15 mg L-metylofolianu przez 6 tygodni, zaobserwowali znaczną redukcję objawów depresyjnych ocenianych w skali MADRS.

Ostatecznie podkreśla się, że wymagana jest większa liczba badań, aby udowodnić zasadność dołączania kwasu foliowego do terapii pacjentów z ChAD, lub wyodrębnienie ich subpopulacji, która mogłaby potencjalnie odnieść korzyści terapeutyczne z włączenia tego nutraceutyku w schemat leczenia.

5. Koenzym Q10 (CoQ10)

W patogenezie ChAD postuluje się istnienie nieprawidłowości w szlakach bioenergetycznych w mózgu: wykazano zaburzone rozmieszczenie mitochondriów w komórkach neuronów mózgowia, obniżenie wartości pH w płatach czołowych oraz skroniowych, a także zmienione poziomy stężenie wysokoenergetycznych cząsteczek w poszczególnych obszarach mózgu (Kato i in., 1993; Hamakawa i in., 2004; Stork i Renshaw, 2005; Cataldo i in., 2010). W aspekcie tych zaburzeń podkreśla się rolę enzymu kinazy kreatynowej oraz CoQ10, które mogą wpływać na metabolizm energetyczny mózgu, potrzebnego średnio ok. 10 razy więcej energii niż reszta ludzkiego ciała, i brać tym samym udział w patogenezie ChAD (Cataldo

i in., 2010). CoQ10, oprócz istotnej roli w regulacji bioenergetyki komórki, ma także właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne. Tym samym wydaje się, że jego stosowanie mogłoby mieć potencjalnie korzystne działanie dla pacjentów z ChAD (Forester i in., 2012).

Mehrpooya i in. (2018) podczas 8-tygodniowego badania wykazali istotną statystycznie przewagę CoQ10 (w dawce 200 mg na dobę) nad placebo w redukcji objawów depresyjnych w przebiegu epizodu depresji w ChAD. Również Forester i in. (2012) wykazali istotną statystycznie zależność w kontekście redukcji nasilenia objawów epizodu depresyjnego w przebiegu ChAD – podawanie CoQ10 w dawce początkowej 400 mg na dobę, a następnie zwiększanej co 2 tygodnie o 200 mg na dobę do maksymalnej dawki 1200 mg na dobę, wiązało się ze znaczną redukcją nasilenia objawów depresyjnych mierzonych za pomocą skali MADRS, odpowiednio po 2 i 4 tygodniach stosowania CoQ10.

Niemniej potrzeba większej liczby badań obejmujących większe grupy osób badanych, aby udowodnić zasadność włączania CoQ10 do terapii ChAD.

6. Magnez

Zainteresowanie makroelementem, jakim jest magnez, w kontekście ChAD wynika z rezultatów badań przeprowadzanych na modelach zwierzęcych. Wykazano, że pierwiastek ten może mieć właściwości anksjolityczne (Przegaliński, Tatarczyńska i Chojnacka-Wójcik, 2000). Dodatkowo może potencjalnie stabilizować nastrój poprzez modulowanie aktywności kanałów wapniowych, zwiększanie stabilności błon komórkowych neuronów oraz regulację uwalniania neuroprzekaźników (Eby i Eby, 2006). Ponadto uważa się, że magnez, podobnie jak niedihydropirydonowy antagonistą kanałów wapniowych – werapamil – wykazujący właściwości normotymiczne, oddziałuje na aktywność wapnia w komórkach i może modulować napięcie adrenergiczne, a tym samym wykazywać działanie addytywne lub też synergistyczne podczas wspólnego ich stosowania w terapii ChAD (Sarris, Mischoulon i Schweitzer, 2011; Cipriani i in., 2016).

Zasadność włączenia magnezu jako elementu wspomagającego leczenie ostrego epizodu manii lub ChAD z szybką zmianą faz została zweryfikowana przez Gianniniego i in. (2000), którzy w badaniu klinicznym z randomizacją, obejmującym 20 mężczyzn z rozpoznaniem wcześniej epizodem maniakałnym, stosujących lek normotymiczny werapamil przez co najmniej 6 miesięcy jako formę terapii podtrzymującej, porównywali skuteczność połączenia werapamil–tlenek magnezu (w dawce 375 mg) z połączeniem werapamil–placebo (glukoza). Wyniki w 16. tygodniu trwania badania ujawniły znaczną redukcję objawów maniakałnych w grupie z magnezem w porównaniu z grupą kontrolną.

7. Aminokwasy

W kontekście ChAD postuluje się, że w ostrym epizodzie manii występuje nadmierna aktywność układu serotonergicznego w przeciwieństwie do przypuszczalnej hipoaktywności w epizodzie depresji (Shiah i Yatham, 2000). Zatem ograniczenie lub całkowity brak podaży tryptofanu, prekursora serotoniny, może prowadzić do spadku aktywności układu serotonergicznego w epizodzie manii i wykazywać tym samym działanie terapeutyczne (Applebaum, Bersudsky i Klein, 2007).

Applebaum, Bersudsky i Klein (2007) w podwójnie ślepych badaniu pilotażowym wykazali, że siedmiodniowe, codzienne stosowanie mieszanki aminokwasowej pozbawionej tryptofanu z jednoczesną terapią walproinianem sodu w dawce 1000 mg na dobę powodowało istotną redukcję objawów u pacjentów z rozpoznaniem epizodu maniakałnego, mierzone skalami YMRS i Clinical Global Impression Scale (CGI) w trzecim, piątym oraz siódmym dniu trwania badania. Badacze zaznaczyli jednak, że stosowanie tego typu mieszanki wiązało się z dużą nietolerancją: z 23 pacjentów włączonych początkowo do grupy osób badanych ostatecznie badanie zakończyło 17.

McTavish i in. (2001) wykazali, że podawanie mieszanek aminokwasowych pozbawionych tyrozyny ma szybkie działanie antymaniakalne. W tym badaniu pacjenci z aktualnym rozpoznaniem epizodu manii byli losowo dzieleni, aby otrzymać mieszanę aminokwasową z tyroziną lub bez niej. Osoby, które otrzymały mieszanę aminokwasową pozbawioną tego związku, wykazywały istotną statystycznie redukcję objawów maniakalnych w ciągu 6 godzin po spożyciu w porównaniu z grupą kontrolną. Również Scarnà i in. (2003) wykazali na grupie 25 pacjentów z rozpoznaniem epizodu maniakalnego statystycznie istotną efektywność stosowania mieszanki aminokwasowej złożonej z aminokwasów rozgałęzionych (waliny, izoleucyny oraz leucyny), lecz pozbawionej tyrozyny, w redukcji objawów maniakalnych w ciągu pierwszych 6 godzin oraz w ciągu 7 dni codziennego stosowania w porównaniu z placebo.

8. Podsumowanie

Terapia ChAD w dalszym ciągu pozostaje istotnym wyzwaniem w codziennej praktyce klinicznej. Dotychczas przeprowadzone badania dostarczają zarówno obiecujących, jak i sprzecznych wyników w kontekście zasadności stosowania poszczególnych nutraceutyków jako formy leczenia wspomagającego ChAD. Tym samym, wciąż pozostaje niejasne, które podgrupy pacjentów mogą odnieść istotne korzyści terapeutyczne z suplementacji nutraceutyków jako element terapii spersonalizowanej. Stąd, nadal istnieje potrzeba przeprowadzenia kolejnych randomizowanych, długofalowych oraz obejmujących większą liczbę osób badanych badań, aby zweryfikować wyniki dotychczasowych doniesień naukowych.

Bibliografia

- Abdulle A.M., Pathan J.Y., Moussa N., Gariballa S. 2010. Association between homocysteine and endothelial dysfunction markers in stroke disease. *Nutritional Neuroscience* 13(1), str. 2–6.
DOI: [10.1179/147683010X12611460763562](https://doi.org/10.1179/147683010X12611460763562).
- Applebaum J., Bersudsky Y., Klein E. 2007. Rapid tryptophan depletion as a treatment for acute mania: A double-blind, pilot-controlled study. *Bipolar Disorders* 9(8), str. 884–887. DOI: [10.1111/j.1399-5618.2007.00466.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00466.x).
- Ashton M.M., Kavanagh B.E., Marx W., Berk M., Sarris J., Ng, C.H., Hopwood M., Williams L.J., Dean O.M. 2021. A Systematic Review of Nutraceuticals for the Treatment of Bipolar Disorder. *Canadian Journal of Psychiatry* 66(3), str. 262–273. DOI: [10.1177/0706743720961734](https://doi.org/10.1177/0706743720961734).
- Behzadi A.H., Omrani Z., Chalian M., Asadi S., Ghadiri M. 2009. Folic acid efficacy as an alternative drug added to sodium valproate in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder: A double-blind randomized controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 120(6), str. 441–445. DOI: [10.1111/j.1600-0447.2009.01368.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01368.x).
- Berk M., Copolov D.L., Dean O., Lu K., Jeavons S., Schapkaitz I., Anderson-Hunt M., Bush A.I. 2008. N-Acetyl Cysteine for Depressive Symptoms in Bipolar Disorder-A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Biological Psychiatry* 64(6), str. 468–475. DOI: [10.1016/j.biopsych.2008.04.022](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.022).
- Berk M., Dean O., Cotton S.M., Gama C.S., Kapczinski F., Fernandes B.S., Kohlmann K., Jeavons S., Hewitt K., Allwang C., Cobb H., Bush A.I., Schapkaitz I., Dodd S., Malhi G.S. 2011. The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: an open label trial. *Journal of Affective Disorders* 135(1–3), str 389–394.
DOI: [10.1016/j.jad.2011.06.005](https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.005).
- Berk M., Turner A., Malhi G.S., Ng C.H., Cotton S.M., Dodd S., Samuni Y., Tanious M., McAulay C., Dowling N., Sarris J., Owen L., Waterdrinker A., Smith D., Dean O.M. 2019. A randomised controlled trial of a mitochondrial therapeutic target for bipolar depression: mitochondrial agents, N-acetylcysteine, and placebo. 2019. *BMC Medicine* 17(1), nr art. 18. DOI: [10.1186/s12916-019-1257-1](https://doi.org/10.1186/s12916-019-1257-1). Errata w: *BMC Medicine* 2019, 17(1), nr art. 35.
- Bonnín C.M., Sánchez-Moreno J., Martínez-Arán A., Solé B., Reinares M., Rosa A.R., Goikolea J.M., Benabarre A., Ayuso-Mateos J.L., Ferrer M., Vieta E., Torrent, C. 2012. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: Impact on neurocognition, quality of life and disability. *Journal of Affective Disorders* 136(3), str. 650–659.
DOI: [10.1016/j.jad.2011.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.012).

- Botto L.D., Yang Q. 2000. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A HuGE review. *American Journal of Epidemiology*. Oxford University Press 151(9), str. 862–877. DOI: [10.1093/oxfordjournals.aje.a010290](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010290).
- Bozzatello P., Rocca P., Mantelli E., Bellino S. 2019. Polyunsaturated fatty acids: What is their role in treatment of psychiatric disorders?. *International Journal of Molecular Sciences* 20(21), str. 5257. DOI: [10.3390/ijms20215257](https://doi.org/10.3390/ijms20215257).
- Cataldo A.M., McPhee D.L., Lange N.T., Punzell S., Elmiligy S., Ye N.Z., Froimowitz M.P., Hassinger L.C., Menesale E.B., Sargent L.W., Logan D.J., Carpenter A.E., Cohen B.M. 2010. Abnormalities in mitochondrial structure in cells from patients with bipolar disorder. *American Journal of Pathology* 177(2), str. 575–585. DOI: [10.2353/ajpath.2010.081068](https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.081068).
- Chiu C.-C., Huang S.-Y., Chen C.-C., Pin K. 2005. Omega-3 fatty acids are more beneficial in the depressive phase than in the manic phase in patients with bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 66(12), str. 1613–1614. DOI: [10.4088/jcp.v66n1219b](https://doi.org/10.4088/jcp.v66n1219b).
- Cipriani A., Saunders K., Attenburrow M.J., Stefaniak J., Panchal P., Stockton S., Lane T.A., Tunbridge E.M., Geddes J.R., Harrison P.J. 2016. A systematic review of calcium channel antagonists in bipolar disorder and some considerations for their future development. *Molecular Psychiatry* 21(10), str. 1324–1332. DOI: [10.1038/mp.2016.86](https://doi.org/10.1038/mp.2016.86).
- Connolly K.R., Thase M.E. 2011. The clinical management of bipolar disorder: A review of evidence-based guidelines. *The primary care companion for CNS disorders* 13(4), nr art. 6. DOI: [10.4088/PCC.10r01097](https://doi.org/10.4088/PCC.10r01097).
- Crawford M.A., Bazinet R.P., Sinclair A.J. 2009. Fat intake and CNS functioning: ageing and disease. *Annals of Nutrition & Metabolism* 55(1–3), str. 202–228. DOI: [10.1159/000229003](https://doi.org/10.1159/000229003).
- Eby G.A., Eby, K.L. 2006. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Medical Hypotheses* 67(2), str. 362–370. DOI: [10.1016/j.mehy.2006.01.047](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.01.047).
- Ellegaard P.K., Licht R.W., Nielsen R.E., Dean O.M., Berk M., Poulsen H.E., Mohebbi M., Nielsen C.T. 2019. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in acute bipolar depression: A randomized placebo-controlled study. *Journal of affective disorders* 245, str. 1043–1051. DOI: [10.1016/j.jad.2018.10.083](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.083).
- Eslahi H., Shakiba M., Saravani M., Payandeh A., Shahraki, M. 2023. The effects of omega 3 fatty acids on the serum concentrations of pro inflammatory cytokines and depression status in patients with bipolar disorder: A randomized double-blind controlled clinical trial. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 28, nr art. 36. DOI: [10.4103/jrms.jrms_342_22](https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_342_22).
- Forester B.P., Zuo C.S., Ravichandran C., Harper D.G., Du F., Kim S., Cohen B.M., Renshaw P.F. 2012. Coenzyme Q10 effects on creatine kinase activity and mood in geriatric bipolar depression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 25(1), str. 43–50. DOI: [10.1177/0891988712436688](https://doi.org/10.1177/0891988712436688).
- Frangou S., Lewis M., McCrone P. 2006. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: Randomised double-blind placebo-controlled study. *British Journal of Psychiatry* 188, str. 46–50. DOI: [10.1192/bjp.188.1.46](https://doi.org/10.1192/bjp.188.1.46).
- Frangou S., Lewis M., Wollard J., Simmons A. 2007. Preliminary in vivo evidence of increased N-acetyl-aspartate following eicosapentaenoic acid treatment in patients with bipolar disorder. *Journal of Psychopharmacology* 21(4), str. 435–439. DOI: [10.1177/0269881106067787](https://doi.org/10.1177/0269881106067787).
- Geddes J.R., Gardiner A., Rendell J., Voysey M., Tunbridge E., Hinds C., Yu L.M., Hainsworth J., Attenburrow M.J., Simon J., Goodwin G.M., Harrison P.J., CEQUEL Investigators and Collaborators. 2016. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): A 2 × 2 factorial randomised trial. *The Lancet Psychiatry* 3(1), str. 31–39. DOI: [10.1016/S2215-0366\(15\)00450-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00450-2).
- Giannini A.J., Nakonecz A.M., Melemis S.M., Ventresco J., Condon M. 2000. Magnesium oxide augmentation of verapamil maintenance therapy in mania. *Psychiatry Research* 93(1), str. 83–87. DOI: [10.1016/S0165-1781\(99\)00116-X](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(99)00116-X).
- Hamakawa H., Murashita J., Yamada N., Inubushi T., Kato N., Kato T. 2004. Reduced intracellular pH in the basal ganglia and whole brain measured by 31P-MRS in bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 58(1), str. 82–88. DOI: [10.1111/j.1440-1819.2004.01197.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2004.01197.x).

- Hirashima F., Parow A.M., Stoll A.L., Demopulos C.M., Damico K.E., Rohan M.L., Eskesen J.G., Zuo C.S., Cohen B.M., Renshaw P.F. 2004. Omega-3 fatty acid treatment and T2 whole brain relaxation times in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 161(10), str. 1922–1924. DOI: [10.1176/ajp.161.10.1922](https://doi.org/10.1176/ajp.161.10.1922).
- Hsieh Y.C., Chou L.S., Lin C.H., Wu H.C., Li D.J., Tseng P.T. 2019. Serum folate levels in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 19(1), nr art. 305. DOI: [10.1186/s12888-019-2269-2](https://doi.org/10.1186/s12888-019-2269-2).
- Kaplan B.J., Crawford S.G., Field C.J., Simpson J.S.A. 2007. Vitamins, Minerals, and Mood. *Psychological Bulletin* 133(5), str. 747–760. DOI: [10.1037/0033-2909.133.5.747](https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.5.747).
- Kato T., Takahashi S., Shioiri T., Inubushi T. 1993. Alterations in brain phosphorous metabolism in bipolar disorder detected by in vivo ³¹P and ⁷Li magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Affective Disorders* 27(1), str. 53–59. DOI: [10.1016/0165-0327\(93\)90097-4](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90097-4).
- Keck P.E., Mintz J., McElroy S.L., Freeman M.P., Suppes T., Frye M.A., Altshuler L.L., Kupka R., Nolen W.A., Leverich G.S., Denicoff K.D., Grunze H., Duan N., Post R.M. 2006. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 60(9), str. 1020–1022. DOI: [10.1016/j.biopsych.2006.03.056](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.056).
- Kempisty B., Mostowska A., Górka I., Łuczak M., Czerski P., Szczepankiewicz A., Hauser J., Jagodziński P.P. 2006. Association of 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with bipolar disorder and schizophrenia. *Neuroscience Letters* 400(3), str. 267–271. DOI: [10.1016/j.neulet.2006.02.055](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.02.055).
- Lakhan S.E., Vieira K.F. 2008. Nutritional therapies for mental disorders. *Nutrition Journal* 7, nr art. 2. DOI: [10.1186/1475-2891-7-2](https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-2).
- Lala S. V., Sajatovic M. 2012. Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: A literature review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 25(1), str. 20–25. DOI: [10.1177/0891988712436683](https://doi.org/10.1177/0891988712436683).
- Lee H.J., Rao J.S., Rapoport S.I., Bazinet R.P. 2007. Antimanic therapies target brain arachidonic acid signaling: Lessons learned about the regulation of brain fatty acid metabolism. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 77(5–6), str. 239–246. DOI: [10.1016/j.plefa.2007.10.018](https://doi.org/10.1016/j.plefa.2007.10.018).
- Logan A.C. 2003. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Alternative Medicine Review: a journal of clinical therapeutic* 8(4), str. 410–425.
- Magalhães P. V., Dean O.M., Bush A.I., Copolov D.L., Malhi G.S., Kohlmann K., Jeavons S., Schapkaitz I., Anderson-Hunt M., Berk M. 2011. N-acetyl cysteine add-on treatment for bipolar II disorder: a subgroup analysis of a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders* 129(1–3), str. 317–320. DOI: [10.1016/j.jad.2010.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.001).
- Magalhães P.V., Dean O.M., Bush A.I., Copolov D.L., Malhi G.S., Kohlmann K., Jeavons S., Schapkaitz I., Anderson-Hunt M., Berk M. A preliminary investigation on the efficacy of N-acetyl cysteine for mania or hypomania. 2013. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 47(6), str. 564–588. DOI: [10.1177/0004867413481631](https://doi.org/10.1177/0004867413481631).
- Martínez-Arán A., Vieta E., Reinares M., Colom F., Torrent C., Sánchez-Moreno J., Benabarre A., Goikolea J.M., Comes M. i Salameiro M. 2004. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 161(2), str. 262–270. DOI: [10.1176/appi.ajp.161.2.262](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.262).
- McLaren K.D., Marangell L.B. 2004. Special considerations in the treatment of patients with bipolar disorder and medical co-morbidities. *Annals of General Hospital Psychiatry* 3(1), str. 7. DOI: [10.1186/1475-2832-3-7](https://doi.org/10.1186/1475-2832-3-7).
- McTavish S.F.B., McPherson M.H., Harmer C.J., Clark L., Sharp T., Goodwin G.M., Cowen P.J. 2001. Antidopaminergic effects of dietary tyrosine depletion in healthy subjects and patients with manic illness. *British Journal of Psychiatry* 179, str. 356–360. DOI: [10.1192/bjp.179.4.356](https://doi.org/10.1192/bjp.179.4.356).
- Mehrpooya M., Yasrebifar F., Haghighi M., Mohammadi Y., Jahangard L. 2018. Evaluating the effect of coenzyme Q10 augmentation on treatment of bipolar depression: a double-blind controlled clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 38(5), str. 460–466. DOI: [10.1097/JCP.0000000000000938](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000938).
- Merikangas K.R., Jin R., He J.P., Kessler R.C., Lee S., Sampson N.A., Viana M.C., Andrade L.H., Hu C., Karam E.G., Ladea M., Medina-Mora M.E., Ono Y., Posada-Villa J., Sagar R., Wells J.E., Zarkov Z. 2011. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of General Psychiatry* 68(3), str. 241–251. DOI: [10.1001/archgenpsychiatry.2011.12](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12).

- Michalak E.E., Yatham L.N., Lam R.W. 2005. Quality of life in bipolar disorder: A review of the literature. *Health and Quality of Life Outcomes* 3, str. 72. DOI: [10.1186/1477-7525-3-72](https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-72).
- Miller C., Bauer M.S. 2014. Excess Mortality in Bipolar Disorders. *Current Psychiatry Reports* 16(11), nr art. 499. DOI: [10.1007/s11920-014-0499-z](https://doi.org/10.1007/s11920-014-0499-z).
- Nierenberg A.A., Montana R., Kinrys G., Deckersbach T., Dufour S., Baek J.H. 2017. L-Methylfolate For Bipolar I depressive episodes: An open trial proof-of-concept registry. *Journal of affective disorders* 207, str. 429–433. DOI: [10.1016/j.jad.2016.09.053](https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.053).
- Ozbek Z., Kucukali C.I., Ozkok E., Orhan N., Aydin M., Kilic G., Sazci A., Kara I. 2008. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with bipolar disorder and relatives. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32(5), str. 1331–1337. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2008.04.016](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.04.016).
- Popper C.W. 2001. Do vitamins or minerals (apart from lithium) have mood-stabilizing effects?. *Journal of Clinical Psychiatry* 62(12), str. 933–935. DOI: [10.4088/jcp.v62n1203](https://doi.org/10.4088/jcp.v62n1203).
- Prinz-Langenohl R., Brämswig S., Tobolski O., Smulders Y., Smith D., Finglas P., Pietrzik K. 2009. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C→T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *British Journal of Pharmacology* 158(8), str. 2014–2021. DOI: [10.1111/j.1476-5381.2009.00492.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00492.x).
- Przegaliński E., Tatarczyńska E., Chojnacka-Wójcik E. 2000. The influence of the benzodiazepine receptor antagonist flumazenil on the anxiolytic-like effects of CGP 37849 and ACPC in rats. *Neuropharmacology* 39(10), str. 1858–1864. DOI: [10.1016/s0028-3908\(00\)00023-x](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(00)00023-x).
- Rao J.S., Lee H.J., Rapoport S.I., Bazinet R.P. 2008. Mode of action of mood stabilizers: Is the arachidonic acid cascade a common target?. *Molecular Psychiatry* 13(6), str. 585–596. DOI: [10.1038/mp.2008.31](https://doi.org/10.1038/mp.2008.31).
- Sarris J., Mischoulon D., Schweitzer I. 2011. Adjunctive nutraceuticals with standard pharmacotherapies in bipolar disorder: a systematic review of clinical trials. *Bipolar Disorders* 13(5-6), str. 454–465. DOI: [10.1111/j.1399-5618.2011.00945.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00945.x).
- Scarnà A., Gijsman H.J., McTavish S.F.B., Harmer C.J., Cowen P.J., Goodwin G.M. 2003. Effects of a branched-chain amino acid drink in mania. *British Journal of Psychiatry* 182, str. 210–213. DOI: [10.1192/bjp.182.3.210](https://doi.org/10.1192/bjp.182.3.210).
- Shiah I.S., Yatham L.N. 2000. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: a review of clinical studies. *Bipolar Disorders* 2(2), str. 77–92. DOI: [10.1034/j.1399-5618.2000.020201.x](https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2000.020201.x).
- Stahl S.M. 2007. Novel therapeutics for depression: L-methylfolate as a trimonoamine modulator and antidepressant-augmenting agent. *CNS Spectrums* 12(10), str. 739–744. DOI: [10.1017/s1092852900015418](https://doi.org/10.1017/s1092852900015418).
- Stoll A.L., Severus W.E., Freeman M.P., Rueter S., Zboyan H.A., Diamond E., Cress K.K., Marangell L.B. 1999. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 56(5), str. 407–412. DOI: [10.1001/archpsyc.56.5.407](https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.5.407).
- Stork C., Renshaw P.F. 2005. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: Evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Molecular Psychiatry* 10(10), str. 900–919. DOI: [10.1038/sj.mp.4001711](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001711).
- Vieta E., Torrent C. 2016. Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 15(3), str. 288–289. DOI: [10.1002/wps.20351](https://doi.org/10.1002/wps.20351).
- Waterdrinker A., Berk M., Venugopal K., Rapado-Castro M., Turner A., Dean O.M. 2015. Effects of N-Acetyl cysteine on suicidal ideation in bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 76(5), str. 665. DOI: [10.4088/JCP.14I09378](https://doi.org/10.4088/JCP.14I09378).

ZNACZENIE MIKROBIOTY W PSYCHIATRII

THE IMPORTANCE OF MICROBIOTA IN PSYCHIATRY

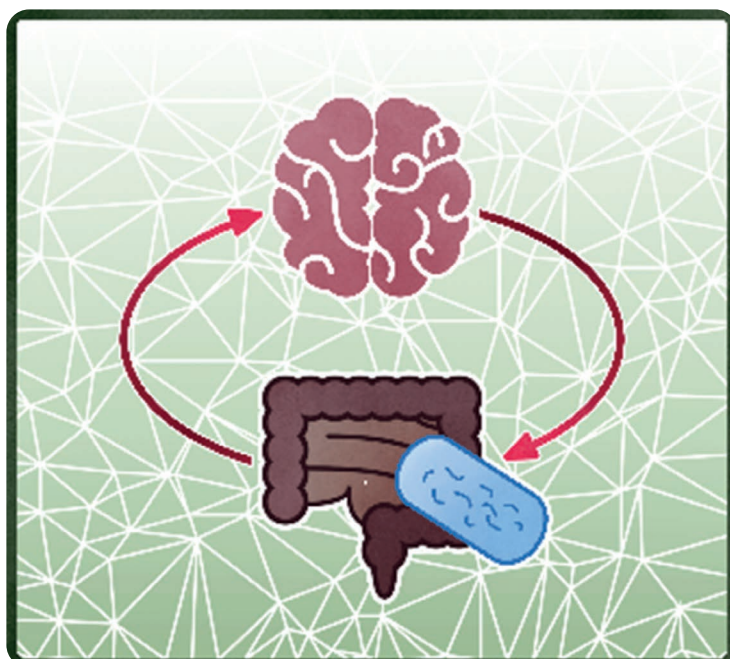
Maksymilian Plewka¹ , Kacper Pleska¹ ,
Oliwia Gawlik-Kotelnicka^{2*} 

¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, maksymilian.plewka@stud.umed.lodz.pl,

kacper.pleska@stud.umed.lodz.pl

² Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

* oliwia.gawlik@umed.lodz.pl



Streszczenie: W ostatnich latach wzrasta świadomość związku pomiędzy mikroorganizmami naturalnie zasiedlającymi jelito człowieka a funkcjonowaniem jego układu nerwowego i zdrowiem psychicznym. W badaniach na zwierzętach wykazano wpływ osi jelitowo-mózgowej na rozwój mózgu i modulowanie jego działania. Do najważniejszych mechanizmów dwukierunkowej komunikacji mikrobioty jelitowej z ośrodkowym układem nerwowym należą: produkcja neurotransmiterów, neuromodulatorów i modulacja aktywności układu immunologicznego. Zaburzenia składu i funkcjonowania mikrobioty powiązane z licznymi zaburzeniami psychicznymi, m.in. schizofrenią, depresją, zaburzeniami ze spektrum autyzmu czy chorobą afektywną dwubiegunową. Badania pokazują, że suplementacja probiotyków i prebiotyków może wpływać na działanie ośrodkowego układu nerwowego. Opisano pewien wpływ interwencji probiotycznych na obraz kliniczny problemów zdrowotnych takich jak: depresja, zaburzenia lękowe, choroba Alzheimera, zaburzenia ze spektrum autyzmu czy schizofrenia. Dowody na skuteczność tych interwencji są jednak niejednoznaczne. Mikrobiota jelitowa wpływa także na metabolizm licznych grup leków. W badaniach na zwierzętach wykazano także wpływ przyjmowanych leków na zmiany składu mikrobioty. Zagadnienie potencjalnych implikacji klinicznych związku mikrobioty z przebiegiem zaburzeń psychicznych wymaga przeprowadzenia większych, randomizowanych, prowadzonych na ludziach badań.

Słowa kluczowe: mikrobiota jelitowa, probiotyki, dysbioza, choroby psychiczne, oś jelitowo-mózgowa

Abstract: Awareness of the relation between the gut microbiota and the function of the human nervous system and his mental health has rapidly increased over the recent years. Evidence from animal studies has shown that a well-functioning gut-brain axis can influence the development of the brain and modulate its function. The key mechanisms of bilateral communication between the gut microbiota and the central nervous system are neurotransmitters and neuromodulators synthesis and modulation of the immune system function. Dysfunction of the microbiota composition and function has been linked to various mental disorders including schizophrenia, depression, autism spectrum disorder and bipolar affective disorder. Studies have shown that the use of probiotics and prebiotics can affect the central nervous system. Interventions with probiotics and prebiotics have been reported to affect the clinical picture of diseases such as depression, anxiety disorders, Alzheimer's disease, autism spectrum disorders and schizophrenia. Nevertheless, evidence of significant therapeutic utility of microbiota-linked interventions in mental disorders is insufficient. Multiple research groups have shown that the intestinal microbiota plays an important role in many drugs groups' metabolism. Recent data, mostly from animal studies, has shown the material effects of taken drugs in altering microbial composition. Future randomized studies in humans are needed to determine potential clinical implications of the link between microbiota and psychiatric disorders.

Keywords: gut microbiota, probiotics, dysbiosis, mental disorders, gut-brain axis

Wykaz skrótów

ASD – zaburzenia ze spektrum autyzmu (ang. autism spectrum disorders)

ATEC – test sprawdzający efekty zastosowanych terapii autyzmu (ang. Autism Treatment Evaluation Checklist)

BDNF – brain derived neurotrophic factor

ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa

GABA – kwas gamma-aminomasłowy (ang. gamma-aminobutyric acid)

GOS – galaktooligosacharydy

MDD – duże zaburzenie depresyjne (ang. major depressive disorder)

PANSS – Skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale)

SSRI – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*)

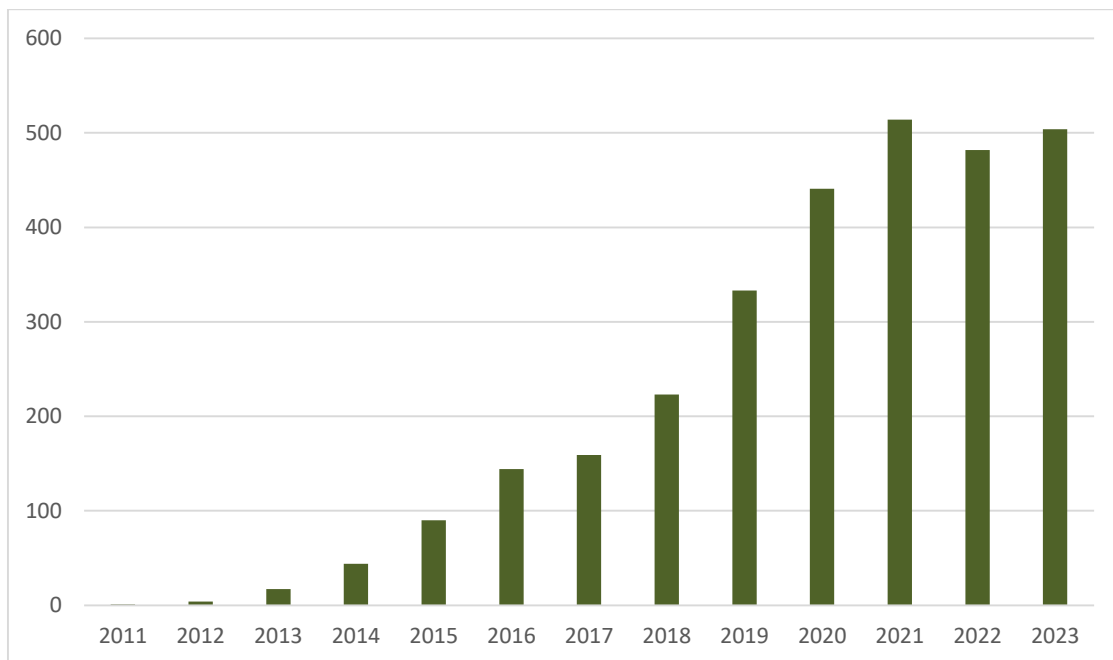
TOS – transgalaktooligosacharydy

1. Czym jest mikrobiota?

Człowiek żyje w symbiozie z wieloma gatunkami mikroorganizmów, obecne są one m.in. na skórze, w drogach oddechowych czy w pochwie. Największa ich liczba znajduje się jednak w przewodzie pokarmowym (Campbell i Wisniewski, 2017). Ogół mikroorganizmów występujących w danym siedlisku nazywamy mikrobiotą, dalsza część rozdziału skupia się na mikrobiocie jelitowej.

Przewód pokarmowy człowieka zasiedlony jest przez około 10^{13} – 10^{14} mikroorganizmów, ich materiał genetyczny zawiera 100 razy więcej genów niż genom człowieka (Qin i in., 2010; Javdan i in., 2020). Dość obrazowym przedstawieniem tej ilości jest fakt, że łączna masa bakterii w jelicie dorosłego człowieka, czyli około 1 kg, w przybliżeniu odpowiada wadze ludzkiego mózgu (Dinan i in., 2015). Do najliczniejszych typów bakterii jelitowych należą *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* i *Proteobacteria* (Khanna i Tosh, 2018). Ten złożony ekosystem wpływa nie tylko na proces żywienia gospodarza czy funkcje metaboliczne jego układu pokarmowego, ale także na funkcjonowanie i rozwój układu immunologicznego i układu nerwowego (Dinan i Cryan, 2017a).

Mimo że pierwsze prace naukowe wiążące zdrowie psychiczne z mikrobiotą jelitową powstały już na początku XX wieku (Phillips, 1910), dopiero w ostatnich latach obserwujemy znaczny wzrost zainteresowania powyższą tematyką (Ryc. 1). Licznie prowadzone badania umożliwiły wyjaśnienie, jak kluczową rolę odgrywa mikrobiota jelitowa w modelowaniu dwukierunkowej komunikacji pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym a przewodem pokarmowym (Sherwin i in., 2018).



Rycina 1. Przyrost liczby publikowanych prac naukowych poświęconych związkowi mikrobioty z psychiatrią; na podstawie bazy danych strony internetowej www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov; kryteria wyszukiwania: zawiera słowa kluczowe „microbiome psychiatry”. Data wyszukiwania marzec 2024.

2. Mikrobiota a psychiatria

W ostatnich latach wzrasta świadomość wpływu, jaki już od okresu płodowego mikrobiota jelitowa wywiera na kształtowanie przyszłego zdrowia jednostki, w tym zdrowia psychicznego. W świetle współczesnych badań nie ulega wątpliwości, że bakterie jelitowe mogą także modulować funkcjonowanie wykształconego już układu nerwowego (Dinan i Cryan, 2017b).

Czynniki takie jak stres, infekcje, ekspozycja na leki, a w szczególności antybiotyki, brak karmienia piersią oraz predyspozycje genetyczne mogą zaburzać równowagę mikrobioty jelitowej. W modelach zwierzęcych zaobserwowano, że powyższe czynniki mogą indukować długoterminowe zmiany w fizjologii oraz zachowaniu organizmu. Mózgi myszy dorastających w jałowym środowisku (populacja germ-free, dalej GF) odznaczały się wyższym stopniem melinizacji kory przedczołowej względem grupy kontrolnej (populacja conventionally colonized, dalej CC; Hoban i in., 2016). W innym badaniu (Luczynski i in., 2016) stwierdzono różnice w objętości ciała migdałowatego pomiędzy linią myszy GF oraz próbą kontrolną CC. W porównaniu z populacją CC populacja GF wykazywała się większą objętością wszystkich trzech mierzonych podregionów ciała migdałowatego. Objętość jądra bocznego była u nich większa o 13%, jądra podstawno-bocznego – o 16%, a jądra centralnego – o 20%, a mimo to całkowita objętość mózgu pozostała taka sama w obu populacjach. W tym samym badaniu wykazano również zmiany morfologii neuronów pomiędzy liniami CC i GF, w szczególności hipertrofię dendrytów w obrębie hipokampu oraz podstawno-bocznej części ciała migdałowatego w linii GF w porównaniu z CC (całkowita długość dendrytów była zwiększona o 36%).

3. Fizjologia i mechanizmy zaburzeń osi jelitowo-mózgowej

Interakcje pomiędzy jelitami a mózgiem człowieka mogą wpływać na emocje, motywację, a nawet wyższe funkcje poznawcze (Jang i in., 2020). Do zrozumienia mechanizmu tego połączenia niezbędne jest zapoznanie się z działaniem osi mikrobiota–jelito–mózg. Wpływa ona bowiem nie tylko na wspomnianą już neurogenezę, ale także na aktywację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz na działanie układu immunologicznego (Rea i in., 2016).

Do najważniejszych mechanizmów umożliwiających komunikację mikrobów jelitowych z ośrodkowym układem nerwowym należą: zdolność do syntezy neurotransmiterów (acetylocholina, katecholaminy, kwas gamma-aminomasłowy, histamina, serotonina), modulacja aktywności układu immunologicznego, synteza specyficznych metabolitów, głównie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, wpływ na metabolizm tryptofanu, komunikacja poprzez połączenia nerwowe (przede wszystkim drogą nerwu błędnego), a także zmiany w składzie mikrobioty (Forsyth i in., 2014; Wang i in., 2002; Jang i in., 2020; Dinan i in., 2017a; Brennan i in., 2016). Warta podkreślenia jest dwukierunkowość powyższej relacji, której znaczenie przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Dwukierunkowa komunikacja pomiędzy mikrobiotą jelitową a mózgiem (zmodyfikowano wg: Gulas i in., 2018).

	Droga	Efekt
Kierunek aferentny	Zmiany w składzie mikrobioty jelitowej spowodowane antybiotykoterapią lub suplementacją probiotyków	Zmiany stężenia cytokin prozapalnych oraz przeciwzapalnych, wpływ na funkcjonowanie mózgu
	Produkcja neurotransmiterów i neuromodulatorów przez bakterie jelitowe	Bezpośrednia stymulacja neuronów mających zakończenia nerwowe w nabłonku jelit
	Zmiany metabolizmu tryptofanu	Zmiany zachowania
Kierunek eferentny	Aktywacja osi podwzgórze–przysadka–nadnercza	Zmiany przepuszczalności nabłonka oraz perystaltyki jelit, zmiana składu mikrobioty (również poprzez wpływ na regulatorowe komórki immunologiczne)
	Aktywacja okolic regulujących uczucie sytości w ośrodkowym układzie nerwowym	Wpływ na dostępność składników odżywczych dla mikroorganizmów jelitowych, a tym samym wpływ na skład mikrobioty

Mikrobiota jelitowa reguluje również procesy dojrzewania i wymiany enterocytów (Groschwitz i Hogan, 2009), przyczynia się tym samym do utrzymania ciągłości nabłonka i zabezpieczenia organizmu przed przedostawaniem się bakterii i ich toksyn (w szczególności lipopolisacharydu) poza światło przewodu pokarmowego. Jak zaś wykazali Haba i in. (2012), lipopolisacharyd bezpośrednio wpływa na aktywność neuronów układu limbicznego, aktywację mikrogleju i cytokin prozapalnych.

4. Probiotyki i prebiotyki

Mając na uwadze liczne powiązania mikrobioty z funkcjonowaniem organizmu, warto przyjrzeć się możliwościom jej modyfikacji. Podstawowe interwencje związane z mikrobiotą jelitową, poza modyfikacjami dietetycznymi, polegają na suplementacji pro- i prebiotyków.

Pojęcie probiotyków oraz ich potencjalne korzyści zostały zdefiniowane przez Organizację Narodów Zjednoczonych ds. Wyżywienia i Rolnictwa (ang. Food and Agriculture Organization of the United Nations) i Światową Organizację Zdrowia (ang. World Health Organization) jako *żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach zapewniają gospodarzowi korzyści zdrowotne*.

Pierwotnie w probiotykach zawarty był tylko jeden gatunek bakterii. Zazwyczaj były to mikroorganizmy z rodzaju *Saccharomyces* lub *Lactobacillus*. Badania wykazały, że probiotyki o takim składzie mogą zapobiegać biegunkom zakaźnym oraz biegunce poantybiotykowej, a także zapaleniu jelita spowodowanego przez *Clostridium difficile* (Goldenberg i in., 2017). Obecnie probiotyki znacznie różnią się między sobą składem gatunkowym i ilościowym. Odzwierciedla to znaczną zmienność mikrobioty jelitowej, której skład jest dynamiczny oraz zindywidualizowany. Zależy on od diety pacjenta, ekspozycji na bakterie probiotyczne, czynników środowiskowych i genetycznych (Derrien i Van Hylckama Vlieg, 2015; Zhang i in., 2016).

Korzystanie z probiotyków może wpływać na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. Mikroorganizmy zawarte w probiotykach (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*) mogą oddziaływać

na syntezę neuropeptydów i neuroprzekazników m.in. poprzez działanie na stężenia neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. *brain derived neurotrophic factor*, BDNF), kwasu gamma-aminomasłowego (ang. *gamma-aminobutyric-acid*, GABA), dopaminy czy serotoniny (Wang i in., 2016). Niektóre bakterie probiotyczne (m.in. *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. helveticus*, *L. casei*) mogą poprawiać funkcje OUN w takich chorobach jak depresja czy zaburzenia lękowe, redukować stres oraz zwiększać zdolności zapamiętywania (Deans, 2017; Messaoudi i in., 2011; Pirbaglou i in., 2016; Slyepchenko i in., 2015).

Alarmującym w skali światowej problemem są bakterie odporne na antybiotyki, takie jak VRE – enterokoki odporne na wankomycynę, CPE – enterobakterie wytwarzające karbapenemazy czy ESBL – szczepy produkujące beta-laktamazę o rozszerzonym spektrum działania. Bakterie te mogą także przekazywać geny oporności mikroorganizmom fizjologicznie zasiedlającym jelito, co skutkuje zwiększonym ryzykiem śmiertelnej infekcji z powodu zmniejszonego działania antybiotyku (Kaushik i in., 2019). Temu zjawisku potencjalnie mogłyby zapobiegać probiotyki hamujące zmianę mikrobioty okrężnicy. Badania wykazały, że terapia szczepami probiotycznymi (*L. plantarum* lub *L. fermentum*) prowadziła do zmniejszenia kolonizacji przez odporne patogeny, takie jak: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* czy *Candida albicans* (Singhi i Kumar, 2016; Soltan Dallal i in., 2017). Niestety, pomimo znacznego podłoża teoretycznego, reprezentowanego przez różnorodne substancje o działaniu przeciwdrobnoustrojowym uwalniane przez wspomniane gatunki bakterii, reakcja taka nie została jeszcze udokumentowana danymi klinicznymi (Sánchez i in., 2017).

Zgodnie z definicją podaną przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Naukowe Probiotyków i Prebiotyków, prebiotyki to *selektywnie sfermentowane składniki, które wprowadzają określone zmiany w składzie lub aktywności mikroflory przewodu pokarmowego, przynosząc korzyści zdrowotne dla gospodarza* (Gibson i in., 2010). Do najbardziej znanych prebiotyków zaliczają się oligosacharydy, są one odporne na trawienie w jelicie cienkim człowieka, docierają do okrężnicy i tam ulegają fermentacji przez mikrobiotę jelitową. Innymi przykładami prebiotyków są laktuloza, skrobia oporna, galaktooligosacharydy (GOS), transgalaktooligosacharydy (TOS), polidekstroza i dekstryna pszenna (Slavin, 2013). Warto pamiętać, że każdy prebiotyk jest błonnikiem, ale nie każdy błonnik jest prebiotykiem.

Docelowymi bakteriami dla działania prebiotyków są bifidobakterie i pałeczki kwasu mlekowego, jednakże prebiotyki silniej wpływają na te pierwsze. Może to wynikać z faktu, że bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* zazwyczaj dominują w przewodzie pokarmowym nad pałeczkami kwasu mlekowego. Do korzyści wynikających ze stosowania prebiotyków możemy także zaliczyć poprawę funkcji bariery jelitowej i odporności żywiciela, zmniejszenie populacji potencjalnych patogennych drobnoustrojów (np. *Clostridioides perfringens*), a także zwiększenie produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (Slavin, 2013).

5. Przykłady powiązań dysbiozy z zaburzeniami psychicznymi

Dysbioza, czyli zaburzenia składu i funkcjonowania mikrobioty jelitowej, na drodze licznych mechanizmów może wpływać negatywnie nie tylko na rozwój układu nerwowego, ale także immunologicznego. Prowadzi to do wzrostu poziomu stresu oksydacyjnego, obserwowanego często także w chorobach z kręgu zainteresowania psychiatrów (Rea i in., 2020). Dalsze badanie mikrobioty jelitowej jest więc niezwykle istotne dla holistycznego zrozumienia patogenyzy przewlekłych zaburzeń psychicznych oraz rozwoju ich optymalnego leczenia (Jang i in., 2020).

Biorąc pod uwagę mnogość mechanizmów komunikacji mikrobioty z ośrodkowym układem nerwowym, nie powinny zaskakiwać negatywne skutki dysbiozy dla mózgu, zarówno w dziedzinie neurologii, jak i psychiatrii.

5.1. Depresja i zaburzenia lękowe

Jedną z chorób, z którymi powiązano dysbiozę, jest depresja (Jiang i in., 2015). W dużym badaniu obserwacyjnym Valles-Colomer i in. (2019) na próbie ponad tysiąca badanych zaobserwowali, że obfitość bakterii produkujących kwas masłowy, takich jak *Faecalibacterium* i *Coprococcus*, jest powiązana ze wskaźnikami jakości życia chorych. Badane wskaźniki jakości życia wykazywały także pozytywną korelację z potencjałem syntezy metabolitu dopaminy – kwasu 3,4-dihydroksyfenylooctowego (DOPAC) – przez mikrobiotę. Stężenie dopaminy zaś odgrywa znaczącą rolę w patogenezie oraz leczeniu depresji.

Probiotyki oraz prebiotyki stanowią potencjalne wsparcie dla standardowej farmakoterapii zaburzeń lękowych i depresyjnych. Z badań wynika, że mogą one mieć pozytywny wpływ na nastrój u osób z wcześniejszymi objawami depresji. Jednakże ich wpływ na samopoczucie w zdrowej populacji jest mniej istotny.

Dane zawarte w metaanalizie przeprowadzonej przez Ng i in. (2018) pokazują istotną statystycznie korzyść stosowania probiotyków u pacjentów w przebiegu umiarkowanej i łagodnej depresji ($p = 0,029$). Do opracowania powyższej analizy wykorzystano 10 badań klinicznych ($n = 1349$), a czas zastosowanych interwencji wahał się od 3 do 12 tygodni. W przeglądzie systematycznym Huang i in. (2016) obejmującym pięć badań klinicznych, a w nich 183 osoby chore na depresję oraz 182 osoby zdrowe, dowiedziono związane z probiotykoterapią zmniejszenie ryzyka wystąpienia depresji u ludzi zdrowych w określonych grupach wiekowych. Stosowanie doustnych probiotyków u osób poniżej 60 roku życia skutecznie zmniejszało wynik skal oceniających nasilenie objawów depresji ($p = 0,005$) względem grupy kontrolnej. U osób powyżej 65 roku życia nie zaobserwowano natomiast żadnego statystycznie istotnego efektu ($p = 0,22$).

Dane zawarte w metaanalizie Liu i in. (2019) potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania probiotyków w łagodzeniu objawów depresji i lęku. W analizie 23 badań wykazano, że probiotyki zawierające szczepy z rodzin *Lactobacilli*, *Bifidobacterium* czy *Bacillus coagulans* redukują objawy depresji w porównaniu z grupą kontrolną ($d = 0,24$, $p < 0,01$). Długość podaży probiotyków wahała się od 8 dni do 45 tygodni. Jednakże redukcja ta była istotna jedynie w badaniach trwających dłużej niż miesiąc. Siła opisanego efektu nie była zależna od średniego wieku grupy ani udziału procentowego kobiet i mężczyzn.

W przeglądzie systematycznym opracowanym przez Forth i in. (2023) oceniano wpływ probiotyków na dobrostan psychiczny pacjentów, których podzielono na trzy grupy: cierpiących na dużą depresję (ang. *major depressive disorder*, MDD), zespół lęku uogólnionego oraz zaburzenia schizotypowe i schizoafektywne. Analizy dokonano po standardowym leczeniu powyższych chorób oraz suplementacji z wykorzystaniem probiotyków. Ostatecznie wykorzystano 8 badań klinicznych, wśród których sześć stanowiły badania randomizowane, podwójnie zaślepiene. Wyniki badań dotyczących dużej depresji oraz zespołu lęku uogólnionego wykazały istotne zmniejszenie nasilenia objawów po zastosowaniu probiotykoterapii w porównaniu z placebo. W jednym badaniu nie stwierdzono korelacji z nasileniem objawów depresji, ale interwencja wiązała się z poprawą funkcji poznawczych.

W przeciwieństwie do badań probiotyków, analizy dotyczące wpływu prebiotyków, takich jak B-GOS (Bimuno® – galaktooligosacharyd), FOS (fruktooligosacharyd), GOS i scFOS, na objawy psychopatologiczne nie wykazały istotnej różnicy pomiędzy grupą otrzymującą prebiotyki a grupą kontrolną w zakresie nasilenia depresji ($d = 0,08$, $p = 0,51$) ani zaburzeń lękowych ($d = 0,12$, $p = 0,11$). Długość podawania prebiotyków wynosiła od 4 godzin do 4 tygodni (Liu i in., 2019).

Podsumowując, obecnie dostępna literatura dotycząca wpływu probiotyków i prebiotyków na zdrowie psychiczne jest niewystarczająca. Jednakże pomimo braku pełnej spójności wyników badań osiągnęte przez wielu badaczy rezultaty dotyczące probiotykoterapii są obiecujące. Biorąc pod uwagę zapotrzebowanie na nowatorskie metody leczenia, przyszłe badania powinny dokładniej ocenić wpływ probiotyków i synbiotyków na symptomatologię tych chorób.

5.2. Choroba afektywna dwubiegunowa

Dysbiozę obserwowano także w chorobie afektywnej dwubiegunowej (dalej: ChAD) (Luicidi i in., 2021; Hu i in., 2019). Z kolei Reininghaus i in. (2020) zbadali korzyści z leczenia probiotycznego u osób z ChAD w fazie eutymii. W badaniu wzięło udział 27 pacjentów. Przyjmowali oni probiotyk codziennie przez okres 3 miesięcy. Między drugim a trzecim miesiącem trwania badania stwierdzono, że uczestnicy doznawali znacznie mniej ruminacji. Inne zmiany w nasileniu objawów ze strony zdrowia psychicznego były niewielkie. Przyjmowanie probiotyków miało także pozytywny efekt na dolegliwości ze strony układu pokarmowego. Badanie nie było jednak kontrolowane.

Dickerson i in. (2018) zbadali stosowanie probiotyków w celu zapobiegania hospitalizacji z powodu manii. Do badania zakwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem ChAD typu I lub zaburzenia schizoafektywnego typu dwubiegunowego. Uczestnicy przyjmowali probiotyk lub placebo codziennie przez 24 tygodnie. Dowiedziono, że podawanie organizmów probiotycznych, takich jak *Lactobacillus GG* oraz *B. lactis* związane było z 2,5–3-krotnym zmniejszeniem ryzyka rehospitalizacji psychiatrycznej pacjentów, a także skróceniem czasu pobytu w szpitalu.

5.3. Schizofrenia

Schizofrenia jest chorobą mózgu związaną z jego zmianami czynnościowymi i strukturalnymi. Jest ona szeroko rozpowszechniona na świecie – choruje około 0,5–1,0% populacji. Powstało wiele teorii dotyczących podłoża tej choroby, mimo to etiopatogeneza nie została w pełni wyjaśniona.

Jeden z sugerowanych mechanizmów powstawania schizofrenii skupia się na zaburzeniach immunologicznych. W metaanalizie obejmującej ponad 40 badań i ponad 1500 osób Van Kesteren i in. (2017) wykazali wzrost całkowitej ekspresji transkryptów genów prozapalnych ($p = 0,0052$) oraz poziomu białek prozapalnych u osób ze schizofrenią. Poziom ekspresji genów przeciwzapalnych pozostał niezmienny pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną. W świetle cytowanych już badań nad wpływem mikrobioty na prawidłowy rozwój i funkcjonowanie układu immunologicznego naturalnym zdaje się przeanalizowanie zmian mikrobioty u chorych na schizofrenię. Kwestia ta wciąż pozostaje nierozstrzygnięta, istnieją jednak dowody na znaczną dysbiozę u osób z rozwiniętą chorobą. W badaniu autorstwa Schwarza i in. (2018) zaobserwowano zmiany w mikrobiocie u 28 pacjentów z pierwszymi epizodami psychozy w porównaniu z 16 zdrowymi osobami stanowiącymi próbę kontrolną. Stwierdzono zwiększoną obecność bakterii z grupy *Lactobacillus* w grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną oraz wykazano istotną korelację między ich obecnością a nasileniem poszczególnych objawów. Ponadto wśród pacjentów, którzy mieli najbardziej zmienioną mikrobiotę, obserwowano najłabszą odpowiedź na dwunastomiesięczne leczenie.

Wzrost liczby bakterii z rodzaju *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. salivarius*, *L. lactis*) u chorych na schizofrenię ($n = 16$) w stosunku do populacji zdrowej ($n = 16$) został zaobserwowany również w badaniu przeprowadzonym przez Castro-Nallara i in. (2015). Naukowcy przeanalizowali metagenom mikrobiomu bytującego w jamie ustnej i gardle. Wykazali istotny wzrost ilości *Streptococcus thermophilus* oraz innych gatunków streptokoków, w tym *S. mitis* i *S. mutans*, w grupie chorych względem próby kontrolnej. Ponadto w grupie badanej zanotowano obniżony poziom wielu niepatogennych gatunków bakterii, takich jak *Haemophilus*, *Prochlorococcus*, *Shewanella* oraz niektórych szczepów *Neisseria*.

W ustnej części gardła chorych na schizofrenię występuje znacząco zmieniona, w stosunku do osób zdrowych, liczba bakteriofagów *Lactobacillus phage*. Co więcej – ich poziom koreluje z obecnością chorób immunologicznych (Severance i in., 2015). Wspomniane bakteriofagi preferencyjnie zarażają bakterie *Lactobacillus gasseri*, należącą do prawidłowej mikrobioty jamy ustnej przewodu pokarmowego, która z kolei jest związana z regulacją funkcji nabłonka oraz modulacją układu odpornościowego (Yolken i in., 2015).

Na kolejny przykład dysbiozy wskazują wyniki badania Nguyen i in. (2019), w którym porównano skład mikrobioty jelitowej u 50 osób, w tym 25 chorych na schizofrenię oraz 25 osób zdrowych, z podobnych

rejonów geograficznych. Analiza próbek kału przy użyciu sekwencjonowania 16S RNA regionów V4 ujawniła względne obniżenie liczebności typu *Proteobacteria* w grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie badanej zaobserwowano także podwyższoną liczbę bakterii z rodzaju *Anaerococcus* ($H = 8,32$; $p = 0,007$) oraz obniżoną liczbę rodzajów *Haemophilus* ($H = -11,3$; $p = 0,004$), *Sutterella* ($H = -12,0$; $p = 0,004$) i *Clostridioides* ($H = -15,9$; $p = 0,0002$). Ponadto w grupie chorych liczba bakterii *Ruminococcaceae* korelowała z mniejszym nasileniem objawów negatywnych ($r = -0,74$; $p = 0,0002$), a większe nasilenie objawów depresyjnych korelowało z większą liczebnością rodzaju *Bacteroides* ($r = 0,70$; $p = 0,0002$). Warto dodać, że w grupie palaczy ze schizofrenią dłuższy okres nałogu wiązał się z wyższą liczbą bakterii *Actinobacteria* ($r = 0,48$; $p = 0,01$).

Badanie przeprowadzone na 90 pacjentach z schizofrenią oraz 81 osobach zdrowych pozwoliło na stworzenie klasyfikatora mikroorganizmów w kale, który pozwala na rozróżnienie między pacjentami a kontrolą z dużą skutecznością ($AUC = 0,896$). Analiza funkcjonalna wykazała, że w przypadku schizofrenii występują różnice w syntezie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, metabolizmie tryptofanu oraz w syntezie i degradacji neurotransmiterów. Autorzy uzyskali potwierdzenie wyników na modelu zwierzęcym – przeszczepienie u myszy bakterii *Streptococcus vestibularis*, których podwyższoną liczbę zaobserwowano w grupie chorych, wywołało zaburzenia zachowania społecznego i wpłynęło na poziom neurotransmiterów w tkankach obwodowych (Zhu i in., 2020).

Większość badań interwencyjnych z użyciem probiotyków nie wykazała jednak dotychczas obiecującej redukcji objawów psychozy (Szeligowski i in., 2020; Grover i in., 2019). W żadnym z dwóch badań uwzględnionych w niedawnym przeglądzie systematycznym dotyczących schizofrenii nie stwierdzono wpływu probiotyków na objawy psychopatologiczne (Forth i in., 2023).

Pozytywne efekty zaobserwowano tylko w przypadku zmniejszenia nasilenia objawów żołądkowo-jelitowych (Dickerson i in., 2014). W badaniu tym wzięło udział 65 pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią. W ciągu pierwszych dwóch tygodni pacjenci byli poddani okresowi wstępnemu z wykorzystaniem placebo, a następnie przydzieleni do podwójnie zaślepionej próby badawczej z 14-tygodniową interwencją probiotyczną lub placebo. Objawy oceniano za pomocą Skali pozytywnych i negatywnych zespołów klinicznych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Analiza nie wykazała istotnych różnic w tej skali między grupą probiotyczną a grupą placebo ($F = 1,28$, $p = 0,25$). Jednakże pacjenci z grupy badanej byli w mniejszym stopniu narażeni na dolegliwości ze strony układu pokarmowego ($p = 0,003$). Należy podkreślić, że dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego są powszechne w tej grupie chorych i mogą stanowić zagrożenie dla ich zdrowia, interwencja probiotyczna potencjalnie poprawia więc jakość życia tych pacjentów.

Nieco bardziej optymistyczne rezultaty niż Dickerson osiągnęli Severance i in. (2017). W prospektywnym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo u 56 chorych zbadano wpływ interwencji probiotykami na poziom przeciwciał przeciw drożdżom z rodzaju *Candida*, a także związek poziomu tych przeciwciał z dolegliwościami jelitowymi i nasileniem objawów schizofrenii. Zaobserwowano znaczny spadek przeciwciał wobec *C. albicans* u mężczyzn po 14-tygodniowej interwencji probiotykami, podobnej zależności nie zaobserwowano w grupie kobiet. Największe dolegliwości jelitowe zaobserwowano u *C. albicans* seropozytywnych mężczyzn otrzymujących placebo ($F = 1,79$; $p \leq 0,03$). Interwencje wpływające na funkcjonowanie *C. albicans* były jednak istotne nie tylko ze względu na dolegliwości pokarmowe. Zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej stwierdzono większą liczbę objawów wytwórczych u mężczyzn *C. albicans* seropozytywnych. Po interwencji probiotykami nastąpił pewien spadek nasilenia tych objawów (w oryg. *trends toward improvement*). Powyższą zależność potwierdzono później w badaniu kohortowym 384 mężczyzn. Badanie to pokazuje, że modyfikacja mikrobioty może wpłynąć pozytywnie na stan chorych także za pośrednictwem interwencji względem drożdży *C. albicans*. Autorzy zaznaczają jednak, że do pełnego poznania wpływu terapeutycznego podobnych interwencji niezbędne są badania na większych próbach.

Ghaderi i in. przeprowadzili badanie na temat odpowiedzi klinicznej i metabolicznej na witaminę D oraz probiotyk (*L. acidophilus*, *B. bifidum*, *L. reuteri* i *L. fermentum* – każdy 10^9) u pacjentów ze schizofrenią. Do ostatecznej analizy zostało włączonych 60 uczestników. Podzielono ich na dwie grupy. Pierwsza z nich otrzymywała 50 000 IU witaminy D3 raz na dwa tygodnie oraz jedną dawkę probiotyku na dzień. Druga grupa otrzymywała placebo. Objawy schizofrenii zostały zbadane za pomocą PANSS. Po 12 tygodniach stwierdzono, że wśród pacjentów należących do grupy pierwszej z przewlekłą schizofrenią zastosowana interwencja istotnie wpłynęła na poprawę ogólnej ($p = 0,01$) i szczegółowej ($p = 0,007$) punktacji skali PANSS (Ghaderi i in., 2019).

Powyższe wyniki potwierdza badanie przeprowadzone przez Mujahida i in. (2022). Było to podwójnie zaślepienie badanie z wykorzystaniem placebo. Próbę badaną stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią. Zrekrutowano 50 osób, a następnie przydzielono je do dwóch grup. Pierwsza z nich otrzymywała rysperidon oraz doustny probiotyk przez 6 tygodni, a druga – rysperidon oraz placebo. Objawy choroby zbadano za pomocą skali PANSS w drugim, czwartym oraz szóstym tygodniu interwencji. W obu grupach przy użyciu testu Friedmana ostateczne wyniki ukazały istotną statystycznie poprawę ($p = 0,001$), jednakże w grupie z wykorzystaniem probiotyków spadek nasilenia objawów był bardziej znaczący ($p < 0,001$).

Obecnie prowadzone jest prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe badanie, którego celem jest sprawdzenie przeciwpsychotycznego działania prebiotyków i probiotyków u 210 pacjentów ze schizofrenią. Badania te przeprowadza głównie First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. Jego wyniki prawdopodobnie poznamy w ciągu najbliższych miesięcy.

5.4. Zaburzenia ze spektrum autyzmu

Innymi przykładami zaburzeń psychicznych, w przebiegu których zaobserwowano powiązania dysbiozy ze stanem psychicznym chorych, są zaburzenia ze spektrum autyzmu (ang. *autism spectrum disorder*, ASD). Iglesias-Vázquez i in. (2020) w metaanalizie obejmującej 18 badań porównali i opisali różnice w składzie mikrobioty jelitowej u 493 dzieci z ASD i 404 dzieci bez ASD. W grupie chorych zaobserwowano znacznie większą obfitość bakterii z rodzajów *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Clostridium*, *Faecalibacterium* i *Phascolarctobacterium*. Obniżony był zaś odsetek rodzajów *Coprococcus* i *Bifidobacterium*. Na podstawie opisanego badania, a także wcześniejszych doniesień (Xu i in., 2019), stwierdzono, że dzieci z ASD, w porównaniu z dziećmi neurotypowymi, cechują się dysbiozą w odniesieniu do pewnych grup bakterii. Zmiany mikrobioty są powiązane z towarzyszącymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, a także z nasileniem objawów ASD, co sugeruje, że bakterie i ich metabolity mogą mieć związek z rozwojem i nasileniem ASD.

Stosowanie probiotyków i prebiotyków, poprzez wpływ na mikrobiotę przewodu pokarmowego, może mieć wpływ na funkcjonowanie tego układu, a także na poprawę funkcjonowania społecznego osób z ASD (Hansen i in., 2015; Navarro i in., 2016). Jednakże przegląd systematyczny Ng i in. (2018) dotyczący roli tych nutraceutyków w zaburzeniach ze spektrum autyzmu nie dowiódł ich określonej skuteczności w ASD.

W badaniu Shaaban i in. (2018), które zostało przeprowadzone na 30 dzieciach z ASD, wszystkim pacjentom podawano złożone preparaty probiotyczne składające się z trzech szczepów bakterii (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. longum*). Za pomocą skali ATEC (ang. Autism Treatment Evaluation Checklist) oceniono chorych na początku oraz po 3 miesiącach suplementacji. Poprawie po terapii uległy: mowa, komunikacja, zdolności poznawcze ($p < 0.017$), a także zachowania społeczne ($p < 0.001$). Badanie nie było jednak kontrolowane placebo.

W innej metaanalizie (Song i in., 2022) podsumowano trzy badania przeprowadzone w latach 2019–2020 w warunkach szpitalnych. Łącznie uwzględniono 144 pacjentów z ASD (wśród 74 zastosowano probiotyki i prebiotyki, a u 70 – placebo). Długość interwencji wahała się pomiędzy 4 tygodniami a 6 miesiącami. Dwa badania wykazały, że zastosowanie probiotyków i prebiotyków nie poprawia znacząco stopnia nasilenia objawów ASD w porównaniu z grupą placebo. Jedno z badań wykazało natomiast znaczący

wpływ probiotykoterapii na poprawę mowy, komunikacji oraz socjalizacji u dzieci z ASD. Warto dodać także, że stosowanie probiotyków było ponadto powiązane ze zmniejszeniem nasilenia lęku ($p < 0,05$).

5.5. Choroba Alzheimera

W randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym Akbari i in. (2016) wzięło udział 60 pacjentów z chorobą Alzheimera (–ang. *Alzheimer's disease*, AD). Celem badania była ocena wpływu suplementacji probiotyków na funkcje poznawcze oraz profil metaboliczny. Uczestników podzielono na dwie grupy liczące po 30 osób. Jedna z grup przyjmowała probiotyk składający się ze szczepów bakterii: *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. casei*, *Bifidobacterium* raz dziennie przez 12 tygodni, druga grupa przyjmowała placebo. U wszystkich na początku badania oraz po zastosowaniu interwencji przeprowadzono badanie z użyciem skali MMSE (ang. Mini-Mental State Examination). Pacjenci leczeni probiotykiem w porównaniu z grupą placebo wykazywali znaczną poprawę wyniku MMSE ($p < 0,001$).

Poprawę funkcji poznawczych zbadanych przy pomocy MMSE potwierdza inne randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone na 79 pacjentach. Zostali oni podzieleni na trzy grupy, którym podawano odpowiednio: selen, selen w połączeniu z probiotykiem (*L. acidophilus*, *B. bifidum* i *B. longum*) oraz placebo przez 12 tygodni. Grupa przyjmująca selen w połączeniu z probiotykiem odnotowała znacznie lepsze wyniki w teście MMSE w porównaniu z grupą przyjmującą selen oraz placebo ($p < 0,001$) (Tamtaji i in., 2019).

W innym randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym badaniu klinicznym, obejmującym 48 osób, uczestnicy zostali podzieleni na dwie grupy. Pierwsza z nich przyjmowała placebo, a druga mieszaninę bakterii probiotycznych (*L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *B. lactis*, *B. bifidum* i *B. longum*), terapia trwała 12 tygodni. Ocenę funkcji poznawczych zbadano za pomocą testu TYM (ang. Test Your Memory; jest to krótki test składający się z 10 pytań przeznaczony do wykrywania AD) na początku oraz po zastosowanej interwencji. Wyniki w obu grupach uległy poprawie, jednakże nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy tymi grupami (Agahi i in., 2018).

5.6. Inne zaburzenia psychiczne

Dysbiozę obserwowano także w zaburzeniach odżywiania, w szczególności w anoreksji (Seitz i in., 2020), jak również w zespole nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD), zespole stresu pourazowego i wielu innych zaburzeniach psychicznych (Cryan i in., 2019; Van Ameringen i in., 2019), co pokazuje, jak szerokie pole do badań wciąż pozostało w tej dziedzinie.

6. Ksenobiotyki a mikrobiota

Związek mikrobioty z zaburzeniami psychicznymi nie ogranicza się jedynie do ich etiopatogenezy i naturalnego przebiegu. W ostatnich latach szeroko uznana została rola, jaką mikrobiota jelitowa odgrywa w farmakokinetyce leków, w szczególności wpływając na fazę absorpcji oraz metabolizmu (Zhang, Zhang i Wang, 2018), czego przykłady przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Zmiany farmakokinetyki niektórych leków spowodowane przez mikrobiotę jelitową wraz z implikacjami klinicznymi (Zhang i in., 2018).

Przykład leku	Wpływ na metabolizm	Zmiana farmakokinetyki	Konsekwencje farmakologiczne i toksykologiczne	Główne bakterie/enzymy	Implikacje kliniczne
L-dopa	Dehydroksylacja	↓ absorpcji ↑ metabolizmu	↓ biodostępności	<i>Helicobacter pylori</i>	↓ aktywności
nitrazepam	produkcja aktywnego teratogennego metabolitu 7-acetylamino-nitrazepamu	↑ metabolizmu, przemiana do toksycznych metabolitów	indukcja teratogenności	<i>Clostridium leptum</i> , <i>Nitroreductase</i>	↑ toksyczności
ketoprofen	hydroliza wiązań glikozydowych	↑ metabolizmu	uwalnianie ketoprofenu z glukoronidów	<i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i>	↑ toksyczności

Coraz to nowe badania dowodzą również istnienia odwrotnej zależności – przyjmowane leki mogą modyfikować skład mikrobioty jelitowej. Powyższy efekt najbardziej znany jest w odniesieniu do antybiotyków. Nawet bardzo krótkie kuracje mogą znacznie zmienić skład mikrobioty jelitowej (Jakobsson i in., 2010). Wiadomo już jednak, że antybiotyki nie są jedyną grupą leków o powyższej właściwości: Zherankova i in. (2016) w dużym badaniu kohortowym wskazali aż 19 grup leków modyfikujących mikrobiotę, m.in.: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inne leki przeciwdepresyjne.

W badaniach *in vitro* stwierdzono właściwości bakteriostatyczne lub nawet bakteriobójcze licznych leków przeciwpyschotycznych, m.in. tierydazyny, flufenazyny, trifluoperazyny czy chloropromazyny (Hahn i Sohnle, 2014; Dastidar i in., 1995; Mazumder i in., 2001; Ordway i in., 2002). Co istotne, w badaniach *in vivo* potwierdzono wpływ leków przeciwpyschotycznych na skład mikrobów jelitowych. Podawanie szczurom olanzapiny przez 3 tygodnie spowodowało specyficzne zmiany profilu mikrobioty (Davey i in., 2012). Interwencja ta nasiliła również zwiększenie masy ciała indukowane dietą bogatotłuszczową w badanej populacji, podczas gdy efekt ten nieobecny był w populacji kontrolnej. Może to sugerować pośrednią rolę mikroorganizmów w rozwinieciu częstego działania niepożądanego olanzapiny, jakim jest przyrost masy ciała (Morgan i in., 2014). Podobne badania w celu potwierdzenia koncepcji wpływu mikrobioty na indukowany olanzapiną przyrost masy ciała przeprowadzili także Davey i in. (2013) oraz Kao i in. (2018). W badaniach *in vivo* na szczurach wykazano również wpływ leków takich jak aripiprazol (4-tygodniowa podaż zwiększyła obfitość bakterii z rodzaju *Clostridioides*, *Ruminiclostridium*, *Intestinibacter*, *Eubacterium coprostanoligenes*), rysperydon czy leki z grupy SSRI (Cussotto i in., 2019; Bahr i in., 2015a) na mikrobiotę.

Wciąż brakuje dostatecznej liczby dużych badań powyższych zależności przeprowadzonych na ludziach. Flowers i in. (2019) w badaniu kohortowym 37 pacjentów potwierdzili niektóre z wyżej wymienionych doniesień z badań na zwierzętach, wykazując, że stosowanie aripiprazolu skutkuje zmianą w składzie mikrobioty (w obrębie *Lachnospiraceae*, *Akkermansia* i *Sutterella*). Wpływ przyjmowania rysperydonu i olanzapiny na skład mikrobioty u ludzi zbadali zaś Bahr i in. (2015b). Wykazali oni m.in., że przewlekłe przyjmowanie rysperydonu korelowało z obniżonym stosunkiem *Bacteroidetes/Firmicutes* w porównaniu z grupą kontrolną.

Inne badania wskazują również na istotny związek pomiędzy łączną liczbą przyjmowanych leków, a składem gatunkowym mikrobioty. Wykazano znaczącą negatywną korelację pomiędzy ilością przyjmowanych leków a indexem Chao1 (multivariate analysis), będącym znanym wskaźnikiem

różnorodności. Najsilniejszy związek ze zubożeniem mikrobioty wykazywały inhibitory pompy protonowej, leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne (Ticinesi i in., 2016; Vich Vila i in., 2020).

Bibliografia

- Adams J.B., Johansen L.J., Powell L.D., Quig D., Rubin R.A. 2011. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology* 11, nr art. 362. DOI: [10.1186/1471-230X-11-22](https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-22).
- Agahi A., Hamidi G.A., Daneshvar R., Hamdieh M., Soheili M., Alinaghipour A., Esmaeili Taba S.M., Salami M. 2018. Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Frontiers in Neurology* 9, nr art. 662. DOI: [10.3389/fneur.2018.00662](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00662).
- Akbari E., Asemi Z., Kakhaki R.D., Bahmani F., Kouchaki E., Tamtaji O.R., Hamidi G.A., Salami M. 2016. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience* 8, nr art. 256. DOI: [10.3389/fnagi.2016.00256](https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256).
- Bahr S.M., Tyler B.C., Wooldridge N., Butcher B.D., Burns T.L., Teesch L.M., Oltman C.L., Azcarate-Peril M.A., Kirby J.R., Calarge C.A. 2015. Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children. *Translational Psychiatry* 5(10), nr art. e652. DOI: [10.1038/tp.2015.135](https://doi.org/10.1038/tp.2015.135).
- Bahr S.M., Weidemann B.J., Castro A.N., Walsh J.W., de Leon O., Burnett C.M., Pearson N.A., Murry D.J., Grobe J.L., Kirby J.R. 2015. Risperidone-induced weight gain is mediated through shifts in the gut microbiome and suppression of energy expenditure. *EBioMedicine* 2(11), str. 1725–1734. DOI: [10.1016/j.ebiom.2015.10.018](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.10.018).
- Brennan C.A., Garrett W.S. 2016. Gut Microbiota, Inflammation, and Colorectal Cancer. *Annual Review of Microbiology* 70, str. 395–411. DOI: [10.1146/annurev-micro-102215-095513](https://doi.org/10.1146/annurev-micro-102215-095513).
- Campbell S.C., Wisniewski P.J., 2017. Exercise is a Novel Promoter of Intestinal Health and Microbial Diversity. *Exercise and sport sciences reviews* 45(1), str. 41–47. DOI: [10.1249/JES.0000000000000096](https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000096).
- Castro-Nallar E., Bendall M.L., Pérez-Losada M., Sabuncyan S., Severance E.G., Dickerson F.B., Schroeder J.R., Yolken R.H., Crandall K.A. 2015. Composition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls. *PeerJ* 3, nr art. e1140. DOI: [10.7717/peerj.1140](https://doi.org/10.7717/peerj.1140).
- Coyle J.T. 2012. NMDA receptor and schizophrenia: A brief history. *Schizophrenia Bulletin* 38(5), str. 920–926. DOI: [10.1093/schbul/sbs076](https://doi.org/10.1093/schbul/sbs076).
- Cryan J.F., de Wit H. 2019. The gut microbiome in psychopharmacology and psychiatry. *Psychopharmacology* 236(5), str. 1407–1409. DOI: [10.1007/s00213-019-05288-y](https://doi.org/10.1007/s00213-019-05288-y).
- Cryan J.F., O'Riordan K.J., Sandhu K., Peterson V., Dinan T.G. 2020. The gut microbiome in neurological disorders. *The Lancet. Neurology* 19(2), str. 179–194. DOI: [10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4).
- Cusotto S., Strain C.R., Fouhy F., Strain R.G., Peterson V.L., Clarke G., Stanton C., Dinan T.G., Cryan J.F. 2019. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology* 236(5), str. 1671–1685. DOI: [10.1007/s00213-018-5006-5](https://doi.org/10.1007/s00213-018-5006-5).
- Dastidar S.G., Chaudhury A., Annadurai S., Roy S., Mookerjee M., Chakrabarty A.N. 1995. In vitro and in vivo antimicrobial action of fluphenazine. *Journal of Chemotherapy* 7(3), str. 201–206. DOI: [10.1179/joc.1995.7.3.201](https://doi.org/10.1179/joc.1995.7.3.201).
- Davey K.J., O'Mahony S.M., Schellekens H., O'Sullivan O., Bienenstock J., Cotter P.D., Dinan T.G., Cryan J.F. 2012. Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. *Psychopharmacology* 221(1), str. 155–169. DOI: [10.1007/s00213-011-2555-2](https://doi.org/10.1007/s00213-011-2555-2).
- Davey K.J., Cotter P.D., O'Sullivan O., Crispie F., Dinan T.G., Cryan J.F., O'Mahony S.M. 2013. Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat. *Translational Psychiatry* 3(10), nr art. e309. DOI: [10.1038/tp.2013.83](https://doi.org/10.1038/tp.2013.83).
- Deans E. 2017. Microbiome and mental health in the modern environment. *Journal of Physiological Anthropology* 36, nr art. 1. DOI: [10.1186/s40101-016-0101-y](https://doi.org/10.1186/s40101-016-0101-y).

- Derrien M., van Hylckama Vlieg J.E.T. 2015. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends in Microbiology* 23(6), str. 354–366. DOI: [10.1016/j.tim.2015.03.002](https://doi.org/10.1016/j.tim.2015.03.002).
- Dickerson F., Adamos M., Katsafanas E., Khushalani S., Origoni A., Savage C., Schweinfurth L., Stallings C., Sweeney K., Goga J., Yolken R.H. 2018. Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: A randomized controlled trial. *Bipolar Disorders* 20(7), str. 614–621. DOI: [10.1111/bdi.12652](https://doi.org/10.1111/bdi.12652).
- Dickerson F.B., Stallings C., Origoni A., Katsafanas E., Savage C.L., Schweinfurth L.A., Goga J., Khushalani S., Yolken R.H. 2014. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *The Primary Care Companion for CNS Disorders* 16(1). DOI: [10.4088/PCC.13m01579](https://doi.org/10.4088/PCC.13m01579).
- Dinan T.G., Cryan J.F. 2017. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 46(1), str. 77–89. DOI: [10.1016/j.gtc.2016.09.007](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007).
- Dinan T.G., Cryan J.F. 2017. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *The Journal of Physiology* 595(2), str. 489–503. DOI: [10.1113/JP273106](https://doi.org/10.1113/JP273106).
- Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F. 2015. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *Journal of Psychiatric Research* 63, str. 1–9. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2015.02.021](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.021).
- Dinan T.G., Borre Y.E., Cryan J.F. 2014. Genomics of schizophrenia: Time to consider the gut microbiome? *Molecular Psychiatry* 19(12), str. 1252–1257. DOI: [10.1038/mp.2014.93](https://doi.org/10.1038/mp.2014.93).
- Fiddian-Green R.G. 2007. Helicobacter pylori eradication and L-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology* 68(13), nr art. 1085. DOI: [10.1212/01.wnl.0000260440.07107.99](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260440.07107.99).
- Flowers S.A., Baxter N.T., Ward K.M., Kraal A.Z., McInnis M.G., Schmidt T.M., Ellingrod V.L. 2019. Effects of Atypical Antipsychotic Treatment and Resistant Starch Supplementation on Gut Microbiome Composition in a Cohort of Patients with Bipolar Disorder or Schizophrenia. *Pharmacotherapy* 39(2), str. 161–170. DOI: [10.1002/phar.2214](https://doi.org/10.1002/phar.2214).
- Forsythe P., Bienenstock J., Kunze W.A. 2014. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 817, str. 115–133. DOI: [10.1007/978-1-4939-0897-4_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_5).
- Forth E., Buehner B., Storer A., Sgarbossa C., Milev R., Chinna Meyyappan 2023 A. Systematic review of probiotics as an adjuvant treatment for psychiatric disorders. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 17, nr art. 1111349. DOI: [10.3389/fnbeh.2023.1111349](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1111349).
- Ghaderi A., Banafshe H.R., Mirhosseini N., Moradi M., Karimi M.A., Mehrzad F., Bahmani F., Asemi Z. 2019. Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry* 19(1), nr art. 77.. DOI: [10.1186/s12888-019-2059-x](https://doi.org/10.1186/s12888-019-2059-x).
- Gibson G.R., Roberfroid M.B. 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition* 125(6), str. 1401–1412. DOI: [10.1093/jn/125.6.1401](https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401).
- Gibson Glenn R., Scott K.P., Rastall R.A., Tuohy K.M., Hotchkiss A., Dubert-Ferrandon A., Gareau M., Murphy E.F., Saulnier D., Loh G., Macfarlane S., Delzenne N., Ringel Y., Kozianowski G., Dickmann R., Lenoir-Wijnkoop I., Walker C., Buddington R. 2010. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Science & Technology Bulletin: Functional Foods* 7(1), str. 32–40. DOI: [10.1616/1476-2137.15880](https://doi.org/10.1616/1476-2137.15880).
- Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K.F., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. 2017. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12(12), nr art. CD006095. DOI: [10.1002/14651858.CD006095.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4).
- Goodrich J.K., Waters J.L., Poole A.C., Sutter J.L., Koren O., Blekhnman R., Beaumont M., Van Treuren W., Knight R., Bell J.T., Spector T.D., Clark A.G., Ley R.E. 2014. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 159(4), str. 789–799. DOI: [10.1016/j.cell.2014.09.053](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053).
- Groschwitz K.R., Hogan S.P. 2009. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124(1), str. 3–20. DOI: [10.1016/j.jaci.2009.05.038](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.038).
- Grover S., Patil A., Kaur A., Garg G. 2019. Probiotics: A Potential Immunotherapeutic Approach for the Treatment of Schizophrenia. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences* 11(4), str. 321–327. DOI: [10.4103/jpbs.JPBS_47_19](https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_47_19).

- Gulas E., Wysiadecki G., Strzelecki D., Gawlik-Kotelnicka O., Polgaj M. 2018. Jak mikrobiologia może wpływać na psychiatrię? Powiązania między florą bakteryjną jelit a zaburzeniami psychicznymi. *Psychiatria Polska* 52 (6): str. 1023-1039. DOI: [10.12740/PP/OnlineFirst/81103](https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/81103)
- Haba R., Shintani N., Onaka Y., Wang H., Takenaga R., Hayata A., Baba A., Hashimoto H. 2012. Lipopolysaccharide affects exploratory behaviors toward novel objects by impairing cognition and/or motivation in mice: Possible role of activation of the central amygdala. *Behavioural brain research*, 228(2), 423–431. DOI:
- Hahn B. L., Sohnle P. G. 2014. Effect of thioridazine on experimental cutaneous staphylococcal infections. *In vivo (Athens, Greece)*, 28(1), str. 33–38.
- Hansen S. N., Schendel D. E., Parner E. T. 2015. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: The proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatrics*, 169(1), str. 56-62. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2014.1893](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1893)
- Hemmings G. 2004. Schizophrenia. *Lancet* 364(9442), str. 1312–1313. DOI: [10.1016/S0140-6736\(04\)17181-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17181-X).
- Hoban A.E., Stilling R.M., Ryan F.J., Shanahan F., Dinan T.G., Claesson M.J., Clarke G., Cryan J.F. 2016. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Translational Psychiatry* 6(4), nr art. e774. DOI: [10.1038/tp.2016.42](https://doi.org/10.1038/tp.2016.42).
- Hu S., Li A., Huang T., Lai J., Li J., Sublette M.E., Lu H., Lu Q., Du Y., Hu Z., Ng C.H., Zhang H., Lu J., Mou T., Lu S., Wang D., Duan J., Hu J., Huang M., Wei N., Zhou W., Ruan L., Li M.D., Xu Y. 2019. Gut Microbiota Changes in Patients with Bipolar Depression. *Advanced Science* 6(14), nr art. 1900752. DOI: [10.1002/advs.201900752](https://doi.org/10.1002/advs.201900752).
- Huang R., Wang K., Hu J. 2016. Effect of probiotics on depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 8(8), nr art. 483. DOI: [10.3390/nu8080483](https://doi.org/10.3390/nu8080483).
- Iglesias-Vázquez L., Van Ginkel Riba G., Arijia V., Canals J. 2020. Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 12(3), nr art. 792. DOI: [10.3390/nu12030792](https://doi.org/10.3390/nu12030792).
- Jakobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F., Sjölund-Karlsson M., Jansson J.K., Engstrand L. 2010. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PloS One* 5(3), nr art. e9836. DOI: [10.1371/journal.pone.0009836](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009836).
- Jang S.H., Woo Y.S., Lee S.Y., Bahk W.M. 2020. The Brain-Gut-Microbiome Axis in Psychiatry. *International Journal of Molecular Sciences* 21(19), nr art. 7122. DOI: [10.3390/ijms21197122](https://doi.org/10.3390/ijms21197122).
- Javdan B., Lopez J.G., Chankhamjon P., Lee Y.J., Hull R., Wu Q., Wang X., Chatterjee S., Donia M.S. 2020. Personalized Mapping of Drug Metabolism by the Human Gut Microbiome. *Cell* 181(7), str. 1661–1679. DOI: [10.1016/j.cell.2020.05.001](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.001).
- Jiang H., Ling Z., Zhang Y., Mao H., Ma Z., Yin Y., Wang W., Tang W., Tan Z., Shi J., Li L., Ruan B. 2015. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity* 48, str. 186–194. DOI: [10.1016/j.bbi.2015.03.016](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016).
- Jung I.H., Jung M.A., Kim E.J., Han M.J., Kim D.H. 2012. Lactobacillus pentosus var. plantarum C29 protects scopolamine-induced memory deficit in mice. *Journal of Applied Microbiology* 113(6), str. 1498–1506. DOI: [10.1111/j.1365-2672.2012.05437.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05437.x).
- Kao A.C.C., Spitzer S., Anthony D.C., Lennox B., Burnet P.W.J. 2018. Prebiotic attenuation of olanzapine-induced weight gain in rats: analysis of central and peripheral biomarkers and gut microbiota. *Translational Psychiatry* 8(1), nr art. 66. DOI: [10.1038/s41398-018-0116-8](https://doi.org/10.1038/s41398-018-0116-8).
- Kaushik M., Kumar S., Kapoor R.K., Gulati P. 2019. Integrons and antibiotic resistance genes in water-borne pathogens: Threat detection and risk assessment. *Journal of Medical Microbiology* 68(5), str. 679–692. DOI: [10.1099/jmm.0.000972](https://doi.org/10.1099/jmm.0.000972).
- Khanna S., Tosh P.K. 2014. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clinic Proceedings* 89(1), str. 107–114. DOI: [10.1016/j.mayocp.2013.10.011](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.10.011).
- Kim S.K., Guevarra R.B., Kim Y.T., Kwon J., Kim H., Cho J.H., Kim H.B., Lee J.H. 2019. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 29(9), str. 1335–1340. DOI: [10.4014/jmb.1906.06064](https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064).

- Liu R.T., Walsh R.F.L., Sheehan A.E. 2019. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 102, str. 13–23. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2019.03.023](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023).
- Luczynski P., Whelan S.O., O'Sullivan C., Clarke G., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F. 2016. Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus. *The European Journal of Neuroscience* 44(9), str. 2654–2666. DOI: [10.1111/ejn.13291](https://doi.org/10.1111/ejn.13291).
- Lucidi L., Pettorruso M., Vellante F., Di Carlo F., Ceci F., Santovito M.C., Di Muzio I., Fornaro M., Ventriglio A., Tomasetti C., Valchera A., Gentile A., Kim Y.K., Martinotti G., Fraticelli S., Di Giannantonio M., De Berardis D. 2021. Gut Microbiota and Bipolar Disorder: An Overview on a Novel Biomarker for Diagnosis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences* 22(7), nr art. 3723. DOI: [10.3390/ijms22073723](https://doi.org/10.3390/ijms22073723)
- Mazumder R., Ganguly K., Dastidar S.G., Chakrabarty A.N. 2001. Trifluoperazine: a broad spectrum bactericide especially active on staphylococci and vibrios. *International journal of antimicrobial agents* 18(4), str. 403–406. DOI: [10.1016/s0924-8579\(01\)00324-7](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(01)00324-7).
- Messaoudi M., Lalonde R., Violle N., Javelot H., Desor D., Nejdi A., Bisson J.F., Rougeot C., Pichelin M., Cazaubiel M., Cazaubiel J.M. 2011. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition* 105(5), str. 755–764. DOI: [10.1017/S0007114510004319](https://doi.org/10.1017/S0007114510004319).
- Morgan A.P., Crowley J.J., Nonneman R.J., Quackenbush C.R., Miller C.N., Ryan A.K., Bogue M.A., Paredes S.H., Yourstone S., Carroll I.M., Kawula T.H., Bower M.A., Sartor R.B., Sullivan P.F. 2014. The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse. *PLoS One* 9(12), nr art. e115225. DOI: [10.1371/journal.pone.0115225](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115225).
- Mujahid E.H., Limoa E., Syamsuddin S., Bahar B., Renaldi R., Aminuddin A., Lisal S.T. 2022. Effect of Probiotic Adjuvant Therapy on Improvement of Clinical Symptoms & Interleukin 6 Levels in Patients With Schizophrenia. *Psychiatry Investigation* 19(11) str. 898–908. DOI: [10.30773/pi.2022.0064](https://doi.org/10.30773/pi.2022.0064).
- Navarro F., Liu Y., Rhoads J.M. 2016. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World Journal of Gastroenterology* 22(46), str. 10093–100102. DOI: [10.3748/wjg.v22.i46.10093](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i46.10093).
- Ng Q.X., Peters C., Ho C.Y.X., Lim D.Y., Yeo W.S. 2018. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders* 228, str. 13–19. DOI: [10.1016/j.jad.2017.11.063](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.063).
- Nguyen T.T., Kosciolk T., Maldonado Y., Daly R.E., Martin A.S., McDonald D., Knight R., Jeste D.V. 2019. Differences in gut microbiome composition between persons with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects. *Schizophrenia Research* 204, str. 23–29. DOI: [10.1016/j.schres.2018.09.014](https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.09.014).
- Ningampalle M., Yellamma K. 2017. Anti-Alzheimer properties of probiotic, Lactobacillus plantarum MTCC 1325 in Alzheimer's disease induced albino rats. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 11(8). DOI: [10.7860/jcdr/2017/26106.10428](https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/26106.10428).
- Ordway D., Viveiros M., Leandro C., Jorge Arroz M., Molnar J., Kristiansen J.E., Amaral L. 2002. Chlorpromazine has intracellular killing activity against phagocytosed Staphylococcus aureus at clinical concentrations. *Journal of Infection and Chemotherapy* 8(3), str. 227–231. DOI: [10.1007/s10156-002-0188-4](https://doi.org/10.1007/s10156-002-0188-4).
- Peng X., Meng J., Chi T., Liu P., Man C., Liu S., Guo Y., Jiang Y. 2014. Lactobacillus plantarum NDC 75017 alleviates the learning and memory ability in aging rats by reducing mitochondrial dysfunction. *Experimental and Therapeutic Medicine* 8(6), str. 1841–1846. DOI: [10.3892/etm.2014.2000](https://doi.org/10.3892/etm.2014.2000).
- Phillips J. 1910. The Treatment of Melancholia by the Lactic Acid Bacillus. *Journal of Mental Science* 56(234), str. 422–430. DOI: [10.1192/bjp.56.234.422](https://doi.org/10.1192/bjp.56.234.422).
- Pirbaglou M., Katz J., de Souza R.J., Stearns J.C., Motamed M., Ritvo P. 2016. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition Research* 36(9), str. 889–898. DOI: [10.1016/j.nutres.2016.06.009](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.06.009).

- Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K. S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T., Mende D.R., Li J., Xu J., Li S., Li D., Cao J., Wang B., Liang H., Zheng H., Xie Y., Tap J., Lepage P., Bertalan M., Batto J. M., Hansen T., Le Paslier D., Linneberg A., Nielsen H.B., Pelletier E., Renault P., Sicheritz-Ponten T., Turner K., Zhu H., Yu C., Li S., Jian M., Zhou Y., Li Y., Zhang X., Li S., Qin N., Yang H., Wang J., Brunak S., Doré J., Guarner F., Kristiansen K., Pedersen O., Parkhill J., Weissenbach J., MetaHIT Consortium, Bork P., Ehrlich S.D., Wang J. 2010. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464(7285), 59–65. DOI: [10.1038/nature08821](https://doi.org/10.1038/nature08821).
- Rafii F., Sutherland J.B., Hansen E.B. Jr., Cerniglia C.E. 1997. Reduction of nitrazepam by *Clostridium leptum*, a nitroreductase-producing bacterium isolated from the human intestinal tract. *Clinical Infectious Diseases* 25(Suppl 2), str. 121–122. DOI: [10.1086/516204](https://doi.org/10.1086/516204).
- Rea K., Dinan T.G., Cryan J.F. 2016. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiology of Stress* 4, str. 23–33. DOI: [10.1016/j.ynstr.2016.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.03.001).
- Rea K., Dinan T.G., Cryan J.F. 2020. Gut Microbiota: A Perspective for Psychiatrists. *Neuropsychobiology* 79(1), str. 50–62. DOI: [10.1159/000504495](https://doi.org/10.1159/000504495).
- Reininghaus E.Z., Wetzlmair L.C., Fellendorf F.T., Platzer M., Queissner R., Birner A., Pilz R., Hamm C., Maget A., Rieger A., Prettenhofer A., Wurm W., Mörtl S., Dalkner N. 2020. Probiotic treatment in individuals with euthymic bipolar disorder: A pilot-study on clinical changes and compliance. *Neuropsychobiology* 79(1), str. 71–79. DOI: [10.1159/000493867](https://doi.org/10.1159/000493867).
- Sánchez B., De Los Reyes-Gavilán C.G., Margolles A., Gueimonde M. 2009. Probiotic fermented milks: Present and future. *International Journal of Dairy Technology* 62(4), str.472–483. DOI: [10.1111/j.1471-0307.2009.00528.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0307.2009.00528.x).
- Sánchez B., Delgado S., Blanco-Míguez A., Lourenço A., Gueimonde M., Margolles A. 2017. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Molecular Nutrition and Food Research* 61(1). DOI: [10.1002/mnfr.201600240](https://doi.org/10.1002/mnfr.201600240).
- Saitta K.S., Zhang C., Lee K.K., Fujimoto K., Redinbo M.R., Boelsterli U.A. 2014. Bacterial β -glucuronidase inhibition protects mice against enteropathy induced by indomethacin, ketoprofen or diclofenac: mode of action and pharmacokinetics. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* 44(1), str. 28–35. DOI: [10.3109/00498254.2013.811314](https://doi.org/10.3109/00498254.2013.811314).
- Sanders M.E., Heimbach J.T., Pot B., Tancredi D., Lenoir-Wijnkoop I., Lähteenmäki-Uutela A., Gueimonde M., Bañares S. 2011. Health claims substantiation for probiotic and prebiotic products. *Gut Microbes* 2(3), str. 127–133. DOI: [10.4161/gmic.2.3.16174](https://doi.org/10.4161/gmic.2.3.16174).
- Schwarz E., Maukonen J., Hyytiäinen T., Kiesepä T., Orešič M., Sabunciyan S., Mantere O., Saarela M., Yolken R., Suvisaari J. 2018. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophrenia Research* 192, str. 398–403. DOI: [10.1016/j.schres.2017.04.017](https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.017).
- Seitz J., Dahmen B., Keller L., Herpertz-Dahlmann B. 2020. Gut Feelings: How Microbiota Might Impact the Development and Course of Anorexia Nervosa. *Nutrients* 12(11), nr art. 3295. DOI: [10.3390/nu12113295](https://doi.org/10.3390/nu12113295).
- Severance E.G., Gressitt K.L., Stallings C.R., Katsafanas E., Schweinfurth L.A., Savage C., Adamos M.B., Sweeney K. M., Origoni A.E., Khushalani S., Dickerson F.B., Yolken R.H. 2017. Probiotic normalization of *Candida albicans* in schizophrenia: A randomized, placebo-controlled, longitudinal pilot study. *Brain, Behavior, and Immunity* 62, str. 41–45. DOI: [10.1016/j.bbi.2016.11.019](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.019).
- Severance E.G., Prandovszky E., Castiglione J., Yolken R.H. 2015. Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters. *Current Psychiatry Reports* 17(5), nr art. 27. DOI: [10.1007/s11920-015-0574-0](https://doi.org/10.1007/s11920-015-0574-0).
- Shaaban S.Y., El Gendy Y.G., Mehanna N.S., El-Senousy W.M., El-Feki H.S.A., Saad K., El-Asheer O.M. 2018. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutritional Neuroscience* 21(9), str. 676–681. DOI: [10.1080/1028415X.2017.1347746](https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1347746).
- Sherwin E., Dinan T.G., Cryan J.F. 2018. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1420(1), str. 5–25. DOI: [10.1111/nyas.13416](https://doi.org/10.1111/nyas.13416).
- Singhi S.C., Kumar S. 2016. Probiotics in critically ill children [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 5, nr art. 407. DOI: [10.12688/f1000research.7630.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.7630.1).

- Slavin J. 2013. Fiber and prebiotics: Mechanisms and health benefits. *Nutrients* 5(4), str. 1417–1435. DOI: [10.3390%2Fnu5041417](https://doi.org/10.3390%2Fnu5041417).
- Slyepchenko A., Carvalho A., Cha D., Kasper S., McIntyre R. 2015. Gut Emotions - Mechanisms of Action of Probiotics as Novel Therapeutic Targets for Depression and Anxiety Disorders. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets* 13(10), str. 1770–1786. DOI: [10.2174/1871527313666141130205242](https://doi.org/10.2174/1871527313666141130205242).
- Soltan Dallal M.M., Davoodabadi A., Abdi M., Hajiabdolbaghi M., Sharifi Yazdi M.K., Douraghi M., Tabatabaei Bafghi S.M. 2017. Inhibitory effect of *Lactobacillus plantarum* and *Lb. fermentum* isolated from the faeces of healthy infants against nonfermentative bacteria causing nosocomial infections. *New Microbes and New Infections* 15, str. 9–13. DOI: [10.1016/j.nmni.2016.09.003](https://doi.org/10.1016/j.nmni.2016.09.003).
- Song W., Zhang M., Teng L., Wang Y., Zhu L. 2022. Prebiotics and probiotics for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Journal of Medical Microbiology* 71(4). DOI: [10.1099/jmm.0.001510](https://doi.org/10.1099/jmm.0.001510).
- Tamtaji O.R., Heidari-Soureshjani R., Mirhosseini N., Kouchaki E., Bahmani F., Aghadavod E., Tajabadi-Ebrahimi M., Asemi Z. 2019. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clinical Nutrition* 38(6), str. 2569–2575. DOI: [10.1016/j.clnu.2018.11.034](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.11.034).
- Ticinesi A., Milani C., Lauretani F., Nouvenne A., Mancabelli L., Lugli G.A., Turrone F., Duranti S., Mangifesta M., Viappiani A., Ferrario C., Maggio M., Ventura M., Meschi T. 2017. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. *Scientific Reports* 7(1), nr art. 11102. DOI: [10.1038/s41598-017-10734-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-10734-y).
- Van Ameringen M., Turna J., Patterson B., Pipe A., Mao R.Q., Anglin R., Surette M.G. 2019. The gut microbiome in psychiatry: A primer for clinicians. *Depression and Anxiety* 36(11), str. 1004–1025. DOI: [10.1002/da.22936](https://doi.org/10.1002/da.22936).
- Van Kesteren C.F., Gremmels H., de Witte L.D., Hol E.M., Van Gool A.R., Falkai P.G., Kahn R.S., Sommer I.E. 2017. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Translational Psychiatry* 7(3), nr art. e1075. DOI: [10.1038/tp.2017.4](https://doi.org/10.1038/tp.2017.4).
- Valles-Colomer M., Falony G., Darzi Y., Tigheelaar E.F., Wang J., Tito R.Y., Schiweck C., Kurilshikov A., Joossens M., Wijmenga C., Claes S., Van Oudenhove L., Zhernakova A., Vieira-Silva S., Raes J. 2019. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology* 4(4), str. 623–632. DOI: [10.1038/s41564-018-0337-x](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x).
- Vich Vila A., Collij V., Sanna S., Sinha T., Imhann F., Bourgonje A.R., Mujagic Z., Jonkers D., Masclee A., Fu J., Kurilshikov A., Wijmenga C., Zhernakova A., Weersma R.K. 2020. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nature Communications* 11(1), nr art. 362. DOI: [10.1038/s41467-019-14177-z](https://doi.org/10.1038/s41467-019-14177-z).
- Wang X., Wang B. R., Zhang X. J., Xu Z., Ding Y. Q., Ju G. 2002. Evidences for vagus nerve in maintenance of immune balance and transmission of immune information from gut to brain in STM-infected rats. *World journal of gastroenterology*, 8(3), str. 540–545. DOI: [10.1038/s41564-018-0337-x](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x).
- Wang H., Lee I. S., Braun C., Enck P. 2016. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: A systematic review. In *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 22(4), str. 589–605. DOI: [10.1038/s41467-019-14177-z](https://doi.org/10.1038/s41467-019-14177-z).
- Woo J. Y., Gu W., Kim K. A., Jang S. E., Han M. J., Kim D. H. 2014. *Lactobacillus pentosus* var. *plantarum* C29 ameliorates memory impairment and inflammaging in a d-galactose-induced accelerated aging mouse model. *Anaerobe*, 2, str. 22–26. DOI: [10.1016/j.anaerobe.2014.03.003](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.03.003).
- Xu M., Xu X., Li J., Li F. 2019. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in psychiatry*, 10, str. 473. DOI: [10.1038/s41467-019-14177-z](https://doi.org/10.1038/s41467-019-14177-z).
- Yolken R.H., Severance E.G., Sabuncian S., Gressitt K.L., Chen O., Stallings C., Origoni A., Katsafanas E., Schweinfurth L.A., Savage C.L., Banis M., Khushalani S., Dickerson F.B. 2015. Metagenomic Sequencing Indicates That the Oropharyngeal Phageome of Individuals With Schizophrenia Differs From That of Controls. *Schizophrenia Bulletin* 41(5), str. 1153–1161. DOI: [10.1093/schbul/sbu197](https://doi.org/10.1093/schbul/sbu197).
- Zhang J., Zhang J., Wang R. 2018. Gut microbiota modulates drug pharmacokinetics. *Drug Metabolism Reviews* 50(3), str. 357–368. DOI: [10.1080/03602532.2018.1497647](https://doi.org/10.1080/03602532.2018.1497647).

- Zhang C., Derrien M., Levenez F., Brazeilles R., Ballal S.A., Kim J., Degivry M.C., Quéré G., Garault P., Van Hylckama Vlieg J.E.T., Garrett W.S., Doré J., Veiga P. 2016. Ecological robustness of the gut microbiota in response to ingestion of transient food-borne microbes. *ISME Journal* 10(9), str. 2235–2245. DOI: [10.1038/ismej.2016.13](https://doi.org/10.1038/ismej.2016.13).
- Zhernakova A., Kurilshikov A., Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Schirmer M., Vatanen T., Mujagic Z., Vila A.V., Falony G., Vieira-Silva S., Wang J., Imhann F., Brandsma E., Jankipersadsing S.A., Joossens M., Cenit M.C., Deelen P., Swertz M.A., LifeLines cohort study, Weersma R.K., Feskens E.J., Netea M.G., Gevers D., Jonkers D., Franke L., Aulchenko Y.S., Huttenhower C., Raes J., Hofker M.H., Xavier R.J., Wijmenga C., Fu J. 2016. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* 352(6285), str. 565–569. DOI: [10.1126/science.aad3369](https://doi.org/10.1126/science.aad3369).
- Zhu F., Ju Y., Wang W., Wang Q., Guo R., Ma Q., Sun Q., Fan Y., Xie Y., Yang Z., Jie Z., Zhao B., Xiao L., Yang L., Zhang T., Feng J., Guo L., He X., Chen Y., Chen C., Ma X. 2020. Metagenome-wide association of gut microbiome features for schizophrenia. *Nature Communications* 11(1), nr art. 1612. DOI: [10.1038/s41467-020-15457-9](https://doi.org/10.1038/s41467-020-15457-9).

DIETY SPECJALNE I ZNACZENIE ODŻYWIANIA W PSYCHIATRII

SPECIAL DIETS AND SIGNIFICANCE OF NUTRITION IN PSYCHIATRY

Kacper Pleska¹ , Maciej Pacholczyk² ,
Kinga Węglewska³ , Oliwia Gawlik-Kotelnicka^{4*} 

¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, kacper.pleska@stud.umed.lodz.pl

² Centralny szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, kinga.weglewska@stud.umed.lodz.pl

⁴ Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

* oliwia.gawlik@umed.lodz.pl



Streszczenie: Sposób, w jaki się odżywiamy, ma niewątpliwie wpływ na wiele aspektów naszego zdrowia, w tym na jego wymiar psychiczny. Obecnie publikuje się coraz więcej prac naukowych dotyczących wpływu wzorców żywieniowych na dobrostan psychiczny. Badania dostarczają niejednoznacznych dowodów obejmujących wpływ wegetarianizmu i weganizmu na nastrój, odczuwanie stresu czy jakość życia. Dietę ketogeniczną od lat stosuje się w leczeniu padaczki lekoopornej. Wydaje się, że jest ważnym elementem leczenia takich chorób jak: napadowe objadanie się, zaburzenia ze spektrum autyzmu czy schizofrenia.

Wpływ na zdrowie psychiczne może mieć także gluten. Peptydy pochodzące z jego trawienia prawdopodobnie odgrywają ważną rolę w patogenezie autyzmu. Wykazano też, że eliminacja glutenu z diety sprzyja poprawie stanu zdrowia pacjentów cierpiących na schizofrenię.

Jedną z diet, która również wpływa na organizm człowieka, jest dieta śródziemnomorska. Charakterystyczne dla niej jest spożywanie owoców, warzyw, roślin strączkowych, a także niskie spożycie długociągłych tłuszczów nasyconych. Badania dowodzą, że ma ona pozytywny wpływ na łagodzenie objawów u chorych na depresję oraz zmniejsza ryzyko jej rozwoju. Według niektórych naukowców przestrzeganie zasad tej diety wiąże się z wolniejszą utratą funkcji poznawczych i wykonawczych u ludzi w średnim wieku.

Podobnie jak mieszkańcy rejonu śródziemnomorskiego, także obywatele Norwegii czy Japonii, którzy stosowali tradycyjne, charakterystyczne dla populacji tych krajów wzorce żywieniowe, wykazywali mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń lękowych czy depresji.

Słowa kluczowe: depresja, lęk, schizofrenia, wegetarianizm, dieta śródziemnomorska

Abstract: The way we eat undoubtedly has an impact on many aspects of our health, including mental health. An increasing number of scientific papers are now being published on the impact of dietary patterns on mental wellbeing. Research provides inconclusive evidence on the effects of vegetarianism and veganism on mood, feelings of stress or quality of life.

The ketogenic diet has been used for years to treat drug-resistant epilepsy. It appears that it may be an important part of the treatment of conditions such as paroxysmal overeating, autism spectrum disorders or schizophrenia.

Gluten may also have an impact on mental health. Peptides from its digestion probably play a role in the pathogenesis of autism. Eliminating gluten from the diet has also been shown to improve the health of patients with schizophrenia.

The diet that also affects the human body is the Mediterranean diet. It is characterized by the consumption of fruit, vegetables, legumes and a low intake of long-chain saturated fatty acids. Researches provide that this diet has a positive effect on alleviating symptoms in patients with depression and reducing the risk of depression development. According to some research, adherence to this diet is associated with slower loss of cognitive and executive function in middle-aged people.

Similarly to the Mediterranean population, people in Norway or Japan who followed traditional dietary patterns specific to their population were less likely to develop anxiety disorders or depression.

Keywords: depression, anxiety, schizophrenia, vegetarianism, Mediterranean diet

Wykaz skrótów

- ADHD** – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*)
- ADI-R** – wywiad diagnostyczny dla autyzmu (ang. *Autism Diagnostic Interview – Revised*)
- AFS** – antydepresyjny wskaźnik żywieniowy (ang. *antidepressant food score*)
- AGA** – przeciwciała przeciwko gliadynie (ang. *anti-gliadin antibodies*)
- BZ** – niebieska strefa długowieczności (ang. *blue zone*)
- CARS** – Skala oceny autyzmu wczesnodziecięcego (ang. *Childhood Autism Rating Scale*)
- CD** – celiakia (ang. *celiac disease*)
- DASH** – dietetyczne podejście w celu zatrzymania nadciśnienia tętniczego (ang. *dietary approaches to stop hypertension*)
- DASS-21** – Skala depresji, lęku oraz stresu – 21 (ang. *The Depression, Anxiety and Stress Scale – 21*)
- DII** - indeks prozapalności diety (ang. *Dietary Inflammatory Index*)
- FODMAP** – fermentujące oligo- di- i monosacharydy oraz poliole (ang. *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*)
- GAI** – Geriatryczny Inwentarz Lęku (ang. *Geriatric Anxiety Inventory*)
- GDS** – Geriatryczna skala oceny depresji (ang. *Geriatric Depression Scale*)
- HADS** – Szpitalna skala depresji i lęku (ang. *The Hospital Anxiety and Depression Scale*)
- HLA** – ludzki antygen leukocytarny (ang. *human leukocyte antigen*)
- KD** – dieta ketogeniczna (ang. *ketogenic diet*)
- MCI** – łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (ang. *mild cognitive impairment*)
- MD** – dieta śródziemnomorska (ang. *Mediterranean diet*)
- MIND** – dietetyczne podejście polegające na stosowaniu diety śródziemnomorskiej oraz DASH w celu opóźnienia zmian neurodegeneracyjnych (ang. *Mediterranean-DASH diet intervention for neurodegenerative delay*)
- NCGS** – nieceliakalna nadwrażliwość na gluten (ang. *non celiac gluten sensitivity*)

1. Weganizm i wegetarianizm

Obecnie obserwuje się trend, w którym coraz więcej ludzi decyduje się na przejście na dietę bezmięsną czy nawet całkowicie wykluczającą produkty odzwierzęce. Dieta oparta na roślinach charakteryzuje się różnorodnością i niejednorodnością praktyk żywieniowych (Cramer i in., 2017). Istnieje wiele odmian diety roślinnej, które pozwalają na spożywanie mięsa i różnych produktów pochodzenia zwierzęcego, np.:

- peskatarianizm – spożywanie owoców morza i ryb;
- owowegetarianizm – spożywanie jajek;
- laktowegetarianizm – spożywanie produktów mlecznych;
- semiwegetarianizm – najłagodniejsza forma diety opartej na produktach roślinnych, dopuszcza spożywanie niektórych rodzajów mięsa: ryb oraz drobiu (Lemale i in., 2019; Vergeer i in., 2020).

Najbardziej rygorystyczną formą diety roślinnej jest weganizm. Cechuje go spożywanie wyłącznie pokarmów roślinnych, tj. warzyw, owoców, orzechów, roślin strączkowych (Veronese i in., 2019). Dzięki temu zawiera dużo błonnika pokarmowego, magnezu, kwasu foliowego, witamin C i E oraz żelaza. U osób stosujących tę dietę występuje niższe ryzyko chorób układu krążenia, cukrzycy typu 2, a także wielu nowotworów i innych chorób przewlekłych (Marrone i in., 2021).

Weganizm oraz wegetarianizm mają także wpływ na zdrowie psychiczne. W ostatnich latach opublikowano przegląd systematyczny i metaanalizę (Dobersek i in., 2021; Dobersek i in., 2023), które miały na celu podsumowanie dotychczasowej wiedzy dotyczącej wpływu wspomnianych praktyk żywieniowych na dobrostan psychiczny. Finalnie wybrano 20 badań z lat 1997–2019, w których wzięło udział łącznie 160 257 osób (149 559 jedzących mięso oraz 8584 praktykujących wegetarian w wieku od 11 do 96 lat). Badania oceniono w dwuosobowych, niezależnych zespołach naukowców za pomocą 100-punktowej skali opracowanej specjalnie na potrzeby tego przeglądu. Przygotowano ją na podstawie narzędzi stworzonych przez Hong i in. (2018), a także Weightman i in. (2004). Analiza została przeprowadzona pod kątem wystąpienia różnych zaburzeń.

- **Depresja, lęk i objawy powiązane.** Większość badań (14 z 18) poddanych analizie dotyczyła tych zaburzeń. Połowa z nich wykazała zwiększone ryzyko wystąpienia depresji u wegetarian, w trzech nie udokumentowano różnic, w dwóch wyniki były niejednoznaczne. Na podstawie pozostałych prac wnioskowano, że większe ryzyko depresji i lęku występuje u osób, które nie wykluczyły ze swojej diety mięsa. Jedno z najbardziej rygorystycznych z włączonych badań (Michalak i in. 2012), przeprowadzone na grupie Niemców ($n = 4181$) donosiło, że osoby niespożywające mięsa miały o prawie 15% wyższe ryzyko wystąpienia depresji oraz dwukrotnie wyższe ryzyko rozwinięcia zaburzeń lękowych. Analogiczne rezultaty uzyskano w badaniu przeprowadzonym na grupie obywateli Francji ($n = 90\,380$) (Matta i in., 2018). Wykazano w nim, iż Francuzi będący wegetarianami częściej prezentowali objawy depresji (28,4 %) w porównaniu z osobami jedzącymi mięso (16,2 %). Przeciwnie do wspomnianych doniesień wyniki prezentują dwa inne uwzględnione badania Beezholda i in. z 2010 roku ($n = 138$) oraz 2015 roku ($n = 620$), które wykazały, że wegetarianie zgłaszali mniejsze nasilenie objawów związanych z niepokojem oraz depresją niż pozostali. Ostatecznie wyniki metaanalizy wskazały na wyższy poziom depresyjności i lęku u osób nie jedzących mięsa.
- **Samookaleczenia.** Spośród 18 badań ostatecznie wybranych do metaanalizy trzy dotyczyły samo-okaleczeń. W próbie uwzględniającej australijskie wegetarianki ($n = 9113$) wykazano trzykrotnie częstsze zachowania mające na celu samookaleczenie (10,0%) w porównaniu z kobietami spożywającymi mięso (3,1%) (Baines i in., 2007). Podobnie było wśród amerykańskich nastolatków ($n = 4746$) – dwukrotnie rzadsze były próby samobójcze, a także znacznie rzadsze myśli suicydalne (8,6%) wśród grupy spożywającej mięso w porównaniu z osobami, które wykluczyły je ze swojej diety (18,3%) (Perry i in., 2001). Zbliżone wnioski wysnuto również na podstawie innego badania

przeprowadzonego na populacji nastolatków ($n = 321$) – próby samobójcze częściej występowały u niekonsumujących mięsa (25%) w przeciwieństwie do grupy spożywającej ten rodzaj pokarmu (17%) (Neumark-Sztainer i in., 1997).

- **Nastroj oraz odczuwalny stres.** Cztery badania dotyczyły wpływu diety na nastrój oraz poziom stresu, jednakże ich wyniki nie były jednoznaczne. Jedna z publikacji, w której uczestniczyli biegacze wytrzymałościowi ($n = 245$), nie wykazała różnic pomiędzy wszystkożercami a grupą niespożywającą mięsa (Wirnitzer i in., 2019). Z drugiej strony inna praca ($n = 138$) pokazała, że uczestnicy powstrzymujący się od pokarmów mięsnych mieli znacznie lepszy nastrój, a także byli mniej obciążeni stresem w porównaniu z konsumentami mięsa (Beezhold i in., 2015).

W metaanalizie i kolejnym przeglądzie systematycznym Fazelian i in. przyjrzeni się związkowi między dietą wegetariańską a ryzykiem wystąpienia depresji. Do przeglądu systematycznego włączono 16 badań, a 13 z nich także do metaanalizy. Wszystkie zostały opublikowane w latach 1998–2020. Przeprowadzono je w Azji, Europie, USA oraz Australii. Uczestnicy byli w wieku powyżej 13 lat. Jedno z badań przeprowadzono z udziałem wyłącznie mężczyzn, trzy – wyłącznie kobiet, a w pozostałych uczestniczyli przedstawiciele obu płci. Najczęściej praktykowanym rodzajem diety był semiwegetarianizm, rzadziej laktoowegetarianizm. Dieta wegetariańska była praktykowana przez uczestników 4 prac naukowych. Wyniki metaanalizy pokazały, że przestrzegający diety wegetariańskiej mieli o 53% wyższe ryzyko zachorowania na depresję w porównaniu z wszystkożercami. Szczegółowa analiza pokazała, że tylko semiwegetarianie byli obciążeni większym ryzykiem depresji ($p < 0,0001$) w przeciwieństwie do wegan ($p = 0,662$) oraz laktoowegetarian ($p = 0,867$), których dieta nie była związana z większym prawdopodobieństwem wystąpienia depresji w porównaniu z dietą ogólną. W analizie podgrup ze względu na wiek dieta wegetariańska wiązała się ze wzrostem częstości zachorowania u młodszych osób (OR 1,53; $p < 0,0001$). Dotychczas uzyskane wyniki na temat związku diety wegetariańskiej i wegańskiej z występowaniem depresji nie są spójne i potrzeba następnych badań oceniających tę zależność (Fazelian i in., 2022).

Co ciekawe, metaanaliza Iguacel i in. (2021) wskazuje, że zarówno dieta wegetariańska, jak i wegańska, mimo powodowania częstych niedoborów witaminy B12 czy niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz powiązania ich z występowaniem ryzyka chorób neurodegeneracyjnych, zaburzeń poznawczych i złego stanu psychicznego, nie korelują z pogorszeniem pamięci czy demencją w porównaniu z dietą bez wykluczeń pokarmowych (OR 0,825; 95% CI 0,242–2,809). Na podstawie analizy nie stwierdzono istotnych różnic między obiema dietami pod względem częstości występowania depresji (MD = -0,531). Wegetarianie oraz weganie prezentowali mniejsze nasilenie zaburzeń lękowych (MD = -0,847), ale przy dużej heterogeniczności pomiędzy badaniami. Niższy poziom lęku wykryto w grupie wiekowej 26–45 lat (MD = -3,144), a zwiększony – w grupie poniżej 26 roku życia (MD = 0,909). Całościowa analiza publikacji nie przyniosła istotnych statystycznie danych dotyczących poziomu stresu przy jednoczesnej dużej heterogeniczności badań. Jednakże analiza szczegółowa w grupach wiekowych wykazała, że weganie i wegetarianie między 26 a 45 rokiem życia cechowali się niższym odczuwaniem stresu w porównaniu z wszystkożercami między 26 a 75 rokiem życia. Jednocześnie poziom stresu był wyższy wśród uczestników niejedzących mięsa w wieku poniżej 26 lat w porównaniu z tożsamą grupą wiekową, ale spożywającą mięso. Nie wskazano istotnych statystycznie wniosków dotyczących relacji wegetarianizmu/weganizmu z dobrym samopoczuciem przy wysokiej heterogeniczności badań. Do metaanalizy włączono 13 badań dotyczących: stresu, dobrostanu psychicznego, zaburzeń pamięci, zaburzeń nastroju, zaburzeń neuropsychiatrycznych oraz zmian osobowości. Metaanaliza objęła 17 809 uczestników w wieku od 18 do 80 lat. Większość z włączonych prac stanowiły badania przekrojowe. Oprócz tego analizie poddano również dwa badania prospektywne oraz randomizowane badanie kliniczne (Iguacel i in., 2021).

Podsumowując, należy stwierdzić, że na podstawie przytoczonej literatury wykluczenie z diety pokarmów mięsnych prawdopodobnie wiąże się z wyższym wskaźnikiem depresji, lęku i zachowań suicydalnych. Niejednoznaczne są natomiast obserwacje dotyczące związku tego sposobu odżywiania z nastrojem, odczuwaniem stresu i jakością życia.

2. Dieta ketogeniczna

Dieta ketogeniczna (ang. *ketogenic diet*, KD) to szczególny rodzaj diety, który charakteryzuje się spożyciem węglowodanów na poziomie nieprzekraczającym 50 g dziennie. Prowadzi to do zmniejszonego stężenia insuliny, nieznacznie podwyższonego stężenia kortyzolu, a także syntezy ciał ketonowych w wątrobie (Miller i in., 2020). Istnieją dowody na to, że dieta ketogeniczna zmniejsza oporność tkanek na insulinę, wpływa na funkcjonowanie neurotransmiterów i kanałów jonowych, poprawia funkcję i biogenezę mitochondriów oraz redukuje stan zapalny (Rho i in., 2017). W odniesieniu do pacjentów z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi dieta ketogeniczna od ponad stu lat jest wykorzystywana w terapii padaczki lekoopornej, przyczyniając się do zmniejszenia częstości napadów (Martin i in., 2016).

W literaturze opisano przypadki osób, u których po zastosowaniu diety ketogenicznej ustąpiły objawy schizofrenii. Jednym z nich była 82-letnia kobieta, która została zdiagnozowana w wieku 17 lat. W ciągu życia przechodziła wiele hospitalizacji z powodu psychoz oraz prób samobójczych. Występowały u niej halucynacje wzrokowe i słuchowe, jak również dezorganizacja mowy. W wieku 70 lat postanowiła zastosować dietę ketogeniczną w celu schudnięcia. Już w ciągu pierwszych dwóch tygodni nastąpiło zmniejszenie nasilenia objawów psychotycznych, a po kilku miesiącach doszło do poprawy nastroju, ustąpienia myśli samobójczych i halucynacji. W czasie obserwacji i praktykowania diety pacjentka odstawiła wszystkie leki oraz negowała objawy psychotyczne. Innym przypadkiem dokumentującym wpływ diety ketogenicznej na dobrostan psychiczny jest 39-letnia pacjentka, u której od 1993 roku występowały depresja, lęk, a także objawy anoreksji i halucynacje. Kobieta była wielokrotnie hospitalizowana z powodu zachowań suicydalnych, jądłowstrętu psychicznego i depresji. W 2003 roku rozpoznano u niej schizofrenię i wdrożono leczenie. W 2013 roku zastosowano dietę ketogeniczną. W momencie wydania publikacji pacjentka była wolna od objawów psychotycznych. Oba powyższe przypadki pokazują, że dieta ketogeniczna może znaleźć zastosowanie we wspomaganiu leczenia schizofrenii (Palmer i in., 2019).

Wspomniany wzorzec żywieniowy może mieć także wpływ na leczenie zaburzeń ze spektrum autyzmu u dzieci. Pilotażowe badanie przeprowadzone na młodych pacjentach pokazało, że półroczne stosowanie tego sposobu odżywiania przyczynia się do poprawy zachowań interpersonalnych, mowy i ograniczenia nadpobudliwości. Największą poprawę uzyskały osoby z łagodnymi zachowaniami autystycznymi, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami autystycznymi redukcja objawów była niewielka (Evangelidou i in., 2003).

W przeglądzie systematycznym Li Q. i in. (2021) przeanalizowano wpływ KD na przebieg objawów autyzmu wśród dzieci. Ujęto w nim 8 badań. W przypadku sześciu zastosowano dietę ketogeniczną ($n = 98$). Czas interwencji wynosił od 3 do 16 miesięcy, a wiek uczestników wahał się od 2 do 17 lat. W każdym przypadku nastąpiła poprawa funkcji poznawczych, społecznych, językowych, a także zachowania. Jednakże ze względu na specyfikę tego zaburzenia obiektywna ocena wpływu diety jest trudna. Tym samym zachodzi potrzeba przeprowadzenia większej liczby badań, aby zweryfikować dotychczasowe doniesienia.

Dieta ketogeniczna może mieć także wpływ na leczenie napadowego objadania się oraz uzależnienia od jedzenia u ludzi z otyłością. W 2020 roku opublikowano opisy trzech przypadków. Pacjentami byli 54-letnia Afroamerykanka, 34-letni mężczyzna oraz 62-letnia kobieta. Wszyscy zgłaszali problemy z uzależnieniem od jedzenia oraz napadowe objadanie się. Po 6–9 miesiącach od zastosowania u nich KD objawy zaburzeń ustąpiły. Wszyscy pacjenci zmniejszyli także masę ciała (Carmen i in., 2020).

3. Diety eliminacyjne

Jednym z najczęstszych składników powodujących alergię lub nietolerancję pokarmową jest gluten, który stanowi mieszaninę pokrewnych białek. W ich skład wchodzi głównie gliadyna i gluteina. Jego głównym źródłem są ziarna pszenicy (zawartość glutenu w ziarnie wynosi 85–90%), a także żyto oraz jęczmień (Wieser, 2007). Z tego powodu gluten jest obecny w dużych ilościach m.in. w makaronach oraz wyrobach cukierniczych. Zawierają go także przetworzone mięso, owoce morza, wegetariańskie substytuty mięsa (Kucek i in., 2015). Występuje on nawet w produktach naturalnie bezglutenowych, co wynika z zanieczyszczenia krzyżowego – produkty bezglutenowe, jak i zawierające gluten są wielokrotnie przetwarzane i przechowywane w tym samym miejscu (Catassi i in., 2007). Ścisła dieta bezglutenowa jest obligatoryjna dla chorych na celiakię (ang. *celiac disease*, CD). U pacjentów, wśród których występuje genetyczne ryzyko rozwoju tej choroby (odziedziczenie HLA DQ2 lub DQ8), gluten zawarty w pokarmie prowadzi do aktywacji limfocytów T, czego skutkiem jest przebudowa i zniszczenie błony śluzowej jelit, hiperplazja krypt i atrofia kosmków (Dieterich i in., 2003).

Odrębną grupę pacjentów stanowią osoby z nadwrażliwością na gluten bez celiakii (ang. *non-celiac gluten sensitivity*, NCGS). Dotychczas nie poznano żadnych specyficznych dla tej choroby markerów serologicznych. W patogenezie NCGS opisano tylko stymulację immunologiczną jelit. Dieta bez glutenu jest jedynym sposobem leczenia tego schorzenia. Badania pokazują również, że w objawach może brać udział także spożycie polifruktozy, inuliny i arabinoksylianoligosacharydów. Ustąpienie objawów może zatem być powodowane także przez niższe spożycie fruktozy oraz di- i oligosacharydów (FODMAP) (Biesiekierski i in., 2013; Zanini i in., 2015).

Keller i in. (2021) opublikowali przegląd systematyczny dotyczący korzyści diety bezglutenowej oraz bezkazeinowej (ang. *gluten-free casein-free*, GFCF) wśród dzieci z rozpoznaniem ASD. Przeanalizowano łącznie sześć badań klinicznych przeprowadzonych na przestrzeni lat 2006–2019. Uczestniczyło w nich łącznie 178 dzieci w wieku od 2 do 9 lat. U badanych wyeliminowano z diety gluten oraz kazeinę na czas wahający się od 4 tygodni do roku. Grupy kontrolne w czterech badaniach otrzymywały dietę podstawową, w jednym dietę bezcukrową, a uczestnicy ostatniego – dietę GFCF wzbogaconą o 0,5 g glutenu na kilogram masy ciała i tyle samo odtłuszczonego mleka w proszku. Okazało się, że stosowana dieta nie wpływa istotnie statystycznie na główne objawy ASD rejestrowane przez klinicystów (SMD -0,31) przy jednoczesnej umiarkowanej niejednorodności.

Także w metaanalizie Quan i in. (2022) poddano ocenie skuteczność diety GFCF u dzieci z ASD. Przeanalizowano łącznie 8 randomizowanych badań kontrolnych, w których uczestniczyło 297 osób (wśród 144 osób zastosowano interwencję dietetyczną, pozostali stanowili grupę kontrolną). W każdym z nich brało udział od 12 do 76 uczestników. Wszystkie publikacje ukazały się w latach 2002–2019. Czas zastosowanej interwencji wahał się od 1,5 do 12 miesięcy. Wyniki pięciu prac wykazały znaczny spadek natężenia zachowań stereotypowych (SMD = -0,41, 95% CI: od -0,68 do -0,15, skorygowane $p = 0,006$). Trzy badania dowiodły poprawy funkcji poznawczych po zastosowanej interwencji (SMD = -0,46, 95% CI: od -0,91 do -0,01; $p = 0,045$) (Quan i in., 2022).

W metaanalizie Levinty i in. (2018) dotyczącej wpływu stosowania diety bezglutenowej na obraz kliniczny pacjentów ze schizofrenią uwzględniono 9 badań (osiem z nich to badania prospektywne, a jedno – randomizowane badanie kontrolne). Sześć badań trwających od 14 do 175 dni wykazało silny związek pomiędzy eliminacją glutenu a poprawą kliniczną u chorych na schizofrenię. Wykluczenie glutenu z diety skutkowało spadkiem liczby hospitalizacji, skróceniem czasu spędzonego w szpitalu na oddziale zamkniętym, a także mniejszym nasileniem objawów pozapiramidowych. Ponadto wykazano wolniejszy postęp terapeutyczny u osób spożywających gluten, przy czym największa poprawa po interwencji została odnotowana w pierwszym miesiącu jej stosowania. Trzy z dziewięciu badań poddanych analizie nie wykazały poprawy funkcjonowania po zastosowanej diecie eliminacyjnej (Levinty i in., 2018).

W 2019 roku opublikowano wyniki małego, pilotażowego badania dotyczącego wpływu diety bezglutenowej na objawy schizofrenii u osób, u których stwierdzono podwyższenie przeciwciał przeciwko gliadynie (AGA IgG). U włączonych do niego siedmiu pacjentów zastosowano dietę bezglutenową, a u dziewięciu – dietę zawierającą gluten. Interwencja dietetyczna trwała 5 tygodni. Po tym czasie nie zaobserwowano poprawy w zakresie objawów pozytywnych oraz depresyjnych. Jednakże pacjenci w grupie niespożywającej glutenu wykazali znacznie mniejsze nasilenie objawów negatywnych, takich jak anhedonia, awoligia czy alogia (Lowry, 2019).

4. Inne

Wpływ na zdrowie psychiczne mogą mieć także poszczególne produkty spożywcze zawarte w naszej diecie. Taka przykładowa zależność została przedstawiona w publikacji Feng i in. (2019). Przeanalizowano związek między konsumpcją grzybów a łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych wśród 663 uczestników obserwacyjnego badania DaHA. Osoby włączone do badania miały 60 lub więcej lat oraz nie zdiagnozowano u nich wcześniej zaburzeń psychicznych i otępiennych (Feng i in., 2019). Celem badania DaHA była identyfikacja czynników dietetycznych związanych z prawidłowym starzeniem się oraz ryzykiem zaburzeń związanych z wiekiem, takich jak demencja. Dane na temat wielkości porcji (1 porcja = 150 g ugotowanych grzybów) i częstotliwości spożywania zbierały pielęgniarki środowiskowe. Stwierdzono, że konsumowanie co najmniej dwóch porcji grzybów tygodniowo wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia łagodnych zaburzeń poznawczych (ang. *mild cognitive impairment*, MCI) (iloraz szans = 0,43, 95% CI 0,23–0,78, $p = 0,006$). Czynnikiem, w którym upatruje się rolę w opóźnianiu procesu neurodegeneracji, jest ergotioneina (unikalny antyoksydant i substancja przeciwzapalna) (Feng in., 2019). Inną częścią badania DaHA było zbadanie związku między długotrwałym (co najmniej 15-letnim) piciem herbaty a objawami depresyjnymi i lękowymi. Obserwowano 614 osób powyżej 60 roku życia, większość stanowiły kobiety (69,7%). Nasilenie objawów depresyjnych oraz lękowych oceniono za pomocą Geriatrycznej Skali Oceny Depresji (ang. Geriatric Depression Scale, GDS-15) oraz formularza GAI (ang. Geriatric Anxiety Inventory). Analiza wykazała, że regularne picie herbaty przez 15 lat może wiązać się z niższymi wynikami w skali GDS-15 ($p = 0,01$), a także formularza GAI ($p < 0,01$). Co ciekawe, nie zauważono takiego związku u osób pijących regularnie kawę (Chan i in., 2017).

Laura R. LaChance i Drew Ramsey na podstawie przeglądu systematycznego 213 publikacji naukowych stworzyli listę pokarmów, których spożywanie mogłoby zmniejszyć natężenie objawów depresyjnych. Oceny dokonano za pomocą Antydepresyjnego Wskaźnika Żywienia (ang. *antidepressant food score*, AFS), który powstał w celu informowania o zaleceniach żywieniowych mających wpływ na zdrowie psychiczne. Do produktów spożywczych mających najbardziej korzystny wpływ na nastrój należały: warzywa, mięso, owoce, owoce morza. Szczególne działanie wykazywały: ostrygi (56% AFS), wątroba i inne narządy mięsne (śledziona, nerki) (18–38%), podroby drobiowe (31%), małże (28%), ośmiornice (27%), a wśród produktów roślinnych: rukiew wodna (127% AFS), szpinak (97%), rzepa (76–93%), buraki (76–93%), sałaty (74–99%), świeże zioła (73–75%) czy cykoria (74%) (LaChance i Ramsey, 2018).

Sposób odżywiania się wpływa na poziom markerów zapalnych w surowicy krwi (takich jak: białko C-reaktywne (CRP), IL-1B, IL-6, IL-10 oraz TNF- α), których zwiększone stężenie może przyczyniać się do rozwoju depresji (Dowlati i in., 2010; Goldsmith i in., 2016). Zaobserwowano, że spożycie produktów pełnoziarnistych wiązało się z obniżeniem wartości stężenia CRP. I odwrotnie, niższa podaż w diecie tych produktów prowadziła do zwiększonego stężenia prozapalnej IL-6 (Gaskins i in., 2010; Goletzke i in., 2014; Hajhashemi i in., 2014; Oddy i in., 2018). Metaanalizę badającą wpływ diety na czynniki zapalne i ich korelację z nasileniem objawów depresji oraz lęku przeprowadził zespół Li i in. (2022). Włączono tu 17 badań (8 prospektywnych kohortowych oraz 9 przekrojowych), w których udział wzięło łącznie 157 409 osób.

Okazało się, że dieta o najwyższym potencjale prozapalnym (wysoki wskaźnik DII, ang. Dietary Inflammation Index, bogata w tłuszcze nasycone oraz tłuszcze trans), wiązała się z istotnie zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia zaburzeń depresyjnych (OR: 1,45; 95% CI: 1,30–1,62; $p < 0,00001$) oraz lękowych (OR: 1,66; 95% CI: 1,41–1,96; $p < 0,0001$). Tendencja ta była większa u kobiet – ryzyko wystąpienia depresji wyniosło 49% (OR 1,49, 95% CI 1,28–1,74; $p = 0,001$) w porównaniu z 27% u mężczyzn (OR 1,27, 95% CI 1,06–1,52; $p = 0,001$). Kobiety obciążone były także wyższym o 80% prawdopodobieństwem wystąpienia zaburzeń lękowych (OR 1,80, 95% CI 1,30–2,49; $p = 0,0003$). U mężczyzn natomiast wynosiło ono 47% (OR 1,53, 95% CI 0,81–2,89; $p = 0,012$). Na tej podstawie można wnioskować o zasadności promowania diety o właściwościach przeciwzapalnych, bogatej w owoce, warzywa, produkty pełnoziarniste oraz oliwę z oliwek (Li i in., 2022).

5. Podsumowanie

Sposób, w jaki się odżywiamy, ma niewątpliwie wpływ na wiele aspektów naszego zdrowia, w tym na zdrowie psychiczne. W literaturze można znaleźć przesłanki na temat korzystnego wpływu różnych diet, m.in. wegańskiej, wegetariańskiej czy ketogenicznej, ale także wzorców żywieniowych większych populacji. Najpopularniejszą dietą tradycyjną, o wielu korzyściach zdrowotnych jest dieta śródziemnomorska. Mieszkańcy Japonii czy Norwegii stosujący tradycyjne dla tych krajów wzorce żywieniowe także wykazywali mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń lękowych oraz depresyjnych. Sposób odżywiania może mieć również negatywny wpływ na nasze samopoczucie. Przykładem jest dieta zachodnia obfitująca w wysoce przetworzoną żywność.

5.1. Dieta śródziemnomorska

Dieta śródziemnomorska (ang. *Mediterranean diet*, MD) jest praktykowana przede wszystkim przez populacje zamieszkujące tereny basenu Morza Śródziemnego. Charakteryzuje się wysokim spożyciem owoców i warzyw, roślin strączkowych, tłuszczów nienasyconych, średnio wysokim spożyciem ryb, umiarkowanym spożyciem wina, średnio niskim spożyciem produktów mlecznych oraz niskim spożyciem tłuszczów nasyconych, słodczy i mięsa (Del Chierico i in., 2014; Ostan i in., 2015). W literaturze dostępny jest szereg badań opisujących wpływ diety śródziemnomorskiej na zdrowie psychiczne ludzi.

Jacka i in. (2017) przeprowadzili randomizowane badanie kontrolne wśród dorosłych z objawami umiarkowanej oraz ciężkiej depresji. Wzięło w nim udział 67 osób ($n = 33$ – grupa, w której zastosowano interwencję dietetyczną; $n = 34$ – grupa kontrolna). Zostali oni poddani 12-tygodniowej interwencji, polegającej na spersonalizowanych poradach dietetycznych i wsparciu w zakresie doradztwa żywieniowego. Grupa kontrolna miała zapewnione wsparcie społeczne, które polegało na „zaprzyjaźnianiu się, okazywaniu sympatii” (ang. *befriending*). Ponadto badanym zalecono stosowanie zmodyfikowanej diety śródziemnomorskiej. Wśród uczestników praktykujących MD po 12 tygodniach zauważono znaczną poprawę wyników nasilenia objawów depresji w skali Montgomery–Asberg (ang. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$). Osoby te osiągnęły także korzystniejsze wyniki dotyczące depresji ($p = 0,032$) oraz lęku ($p = 0,033$) w Szpitalnej skali lęku i depresji (ang. The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Wpływ tego wzorca żywieniowego na ryzyko wystąpienia depresji przedstawili Shafiei i in. (2019) w przeglądzie systematycznym i metaanalizie. Do przeglądu systematycznego badań kohortowych wykorzystano siedem publikacji, które zostały wydanych w latach 2013–2017. Wzięło w nich udział 50 588 osób powyżej 45 roku życia, w tym 2550 uczestników ze zdiagnozowaną depresją. Dokonano także przeglądu systematycznego 14 badań przekrojowych z lat 2008–2018, które objęły 35 873 mężczyzn i kobiet w wieku powyżej 44,5 lat. W metaanalizie 5 wielkości uzyskanych z 4 badań kohortowych nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy stosowaniem MD a ryzykiem wystąpienia depresji

(całkowity współczynnik ryzyka = 0,95, 95% CI 0,79–1,16), nie stwierdzono istotnej heterogeniczności pomiędzy badaniami. Metanaliza dziewięciu badań przekrojowych wykazała związek stosowania MD ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia depresji o 28% (ogólny iloraz szans = 0,72; 95% CI, 0,60–0,87).

Randomizowane badanie kontrolne przeprowadzone przez Parlettę i in. (2019) oceniło wpływ interwencji żywieniowej w stylu diety śródziemnomorskiej uzupełnionej olejem rybnym na nasilenie objawów depresji. Wzięły w nim udział 152 osoby w wieku od 18 do 65 lat z diagnozą postawioną co najmniej dwa miesiące wcześniej. Uczestników podzielono na dwie grupy: jedna z nich praktykowała dietę śródziemnomorską (grupa MedDiet), a druga – podstawową. Dodatkowo członkowie grupy MedDiet suplementowali 2 razy dziennie kapsułki z olejem rybnym, które składały się z 450 mg kwasu dokozaheksanowego oraz 100 mg kwasu eikopentaenowego. Oceny nasilenia objawów dokonano w 3 oraz 6 miesiącu badania. Posłużyły do tego Skala depresji, lęku oraz Stresu DASS-21, Ocena jakości życia (AQoL-8D) oraz Skala pozytywnego i negatywnego afektu (PANAS). Przestrzeganie diety zostało ocenione za pomocą 14-punktowego kwestionariusza dotyczącego diety oraz kwestionariusza „Simple Dietary Questionnaire” (SDQ). Badanie to wykazało, że w ciągu początkowych 3 miesięcy w obu grupach zaobserwowano poprawę wyników w skalach DASS-21, PANAS i AQoL-8D ($p < 0,001$). Warto zauważyć, że zmiana ta była bardziej wyraźna wśród uczestników stosujących dietę śródziemnomorską – redukcja objawów o 45% w porównaniu z 26,8% w drugiej grupie ($p = 0,027$). Po szczegółowej analizie składników pokarmowych porównywanych sposobów żywienia można zauważyć, że większa ilość spożywanych warzyw wiązała się ze spadkiem poziomu stresu, zwiększeniem odczuwania pozytywnych emocji, szczęścia. Wzrost ilości orzechów w pokarmie doprowadził do zmniejszenia poziomu lęku, stresu, a także zmniejszenia nasilenia objawów depresji. Pozytywny wpływ miały także rośliny strączkowe, które obniżyły poziom stresu, lęku i negatywnych emocji. Wyniki te utrzymały się po 6 miesiącach od początku interwencji (Parletta i in., 2019).

W 2017 opublikowano wyniki badania kliniczno-kontrolnego przeprowadzonego na 120 dzieciach i nastolatkach, wśród których 60 stanowiły osoby z rozpoznaniem zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) w wieku 6–16 lat. Pozostali zostali przydzieleni do grupy kontrolnej. Przestrzeganie diety śródziemnomorskiej kontrolowano za pomocą testu KIDMED. Wykazano związek braku przestrzegania MD z większym prawdopodobieństwem zdiagnozowania ADHD u dzieci i młodzieży (iloraz szans: 7,07; 95% CI: 2,65–18,84) (Rios-Hernandez i in., 2017).

W 2022 roku Solch i in. opublikowali przegląd systematyczny, którego celem była analiza najnowszej literatury dotyczącej wpływu mikrobioty jelitowej oraz przestrzegania zasad MD na ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera (AD) oraz choroby Parkinsona (PD). Spośród 64 zakwalifikowanych publikacji 4 dotyczyły bezpośrednio wpływu MD na ryzyko AD. Ogólne przestrzeganie zaleceń żywieniowych wiązało się z 32-procentowym spadkiem ryzyka rozwoju tej choroby w porównaniu z grupą, która nie przestrzegała zasad dietetycznych, przy niskiej heterogeniczności między badaniami (HR: 0,68, 95% CI: 0,60–0,70). W przypadku szczegółowej analizy w grupie cechującej się wysokim przestrzeganiem zaleceń żywieniowych w stylu śródziemnomorskim odnotowano 41-procentowy spadek ryzyka (HR: 0,59, 95% CI: 0,48–0,74). Natomiast w grupie ze średnim przestrzeganiem zaleceń prawdopodobieństwo zachorowania zmniejszyło się o 25% (HR: 0,71, 95% CI: 0,63–0,74) wobec osób nie przestrzegających zaleceń żywieniowych (Solch i in., 2022).

Mechanizm, dzięki któremu MD przynosi korzyści zdrowotne, przypisuje się jej działaniu przeciwzapalnemu oraz przeciwutleniającemu. Dieta bogata jest m.in. w polifenole, które umożliwiają fermentację mikrobiologiczną i wzrost korzystnych mikroorganizmów, takich jak *Lactobacillus*, przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby patogenów z rodzajów *Clostridium*, *Shigella*, *Escherichia coli*. Z uwagi na dużą zawartość błonnika i polifenoli w tej diecie jej przestrzeganie może pomóc w utrzymaniu eubiozy jelitowej (Solch i in., 2022). Przeciwutleniacze, w które bogate są składniki MD, pełnią także funkcję ochronną przed negatywnymi skutkami stresu oksydacyjnego, który ma związek z rozwojem depresji (Akbaraly i in., 2009; Lai i in., 2014; Ng i in., 2008).

5.2. Dieta MIND oraz DASH

Solfrizzi i in. w przeglądzie systematycznym z wykorzystaniem 47 badań z 2017 roku dowodzą, że poza dietą śródziemnomorską pozytywny efekt na przebieg chorób neurodegeneracyjnych wykazały także inne sposoby żywienia. Dieta DASH (ang. *dietary approaches to stop hypertension*), charakteryzująca się niskim spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych i słodczy oraz wyższym niż w diecie śródziemnomorskiej spożyciem nabiału, także wykazała właściwości spowalniające rozwój otępienia po czterech latach jej stosowania. Dieta MIND (ang. *Mediterranean-DASH diet intervention for neurodegenerative delay*), która łączy elementy MD i DASH z produktami spożywczymi związanymi z zapobieganiem rozwojowi demencji (m.in. warzywami liściastymi, orzechami, jagodami, fasolą, produktami pełnoziarnistymi, owocami morza, drobiem, oliwą i winem), zaprezentowała najlepsze rezultaty w zmniejszaniu ryzyka otępienia. Co więcej, trwające 4,5 roku badanie MAP (ang. Memory and Aging Project) udowodniło, że osoby stosujące MIND wykazują statystycznie istotnie mniejsze ryzyko rozwoju choroby Alzheimera niż te, które tej diety nie stosowały lub przestrzegały jej zasad w niskim stopniu. Dieta zachodnia w populacji australijskiej z kolei była związana z szybszym pogorszeniem wzrokowo-przestrzennych zdolności poznawczych. Spośród wszystkich badanych diet tylko MD dawała pozytywne rezultaty w badaniach obrazowych MRI mózgu, korelując z większą grubością kory mózgowej w regionach najczęściej objętych chorobą Alzheimera (Solfrizzi i in., 2017).

Przegląd systematyczny badający wpływ MD, DASH oraz MIND na zdrowie psychiczne przeprowadziła także van den Brink i in. w 2019 roku. Łącznie uwzględniono w nim 50 badań obserwacyjnych oraz 4 kontrolowane badania randomizowane. Liczebność prób wahała się od 79 do 27 842 uczestników, którzy przeważnie ukończyli 60 rok życia. Większość badanych stanowiły kobiety. Stosowanie diety oceniano za pomocą kwestionariusza FFQ. Siedem publikacji oceniających przestrzeganie diety DASH dowiodło, iż ten wzorzec żywienia wiąże się z lepszą pamięcią werbalną, 28-procentowym spadkiem ryzyka wystąpienia łagodnych zaburzeń poznawczych (HR: 0,72; 95% CI: 0,52–1,02; $p = 0,04$). Ponadto wykazano także lepszą pamięć epizodyczną ($p = 0,04$), pamięć semantyczną ($p = 0,02$), zdolności poznawcze u starszych dorosłych w USA ($p = 0,0001$). Wśród uczestników jednego z badań odnotowano spadek prawdopodobieństwa zachorowania na AD o 39%. Sześć publikacji oceniających dietę MIND ($n = 5907$) wykazało nawet o 35% niższe ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych (OR: 0,70; 95% CI: 0,56; 0,86; $p = 0,001$). Ponadto poprawie uległy pamięć epizodyczna, pamięć semantyczna, pamięć robocza, a także zdolności wzrokowo-przestrzenne. Można było dostrzec o 53% niższe ryzyko wystąpienia AD wśród dorosłych Amerykanów ($n = 923$) w przypadku najbardziej rygorystycznego przestrzegania diety MIND (van den Brink i in., 2019).

McEvoy i in. (2019) przeanalizowali dane z badania Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) w celu określenia, czy wzorce żywieniowe, takie jak dieta śródziemnomorska, DASH oraz APDQS, stosowane w wieku dorosłym (25 lat) związane są z jakością funkcji poznawczych w wieku średnim (50–55 lat). Dieta DASH polega na wysokim spożyciu zbóż, warzyw, owoców, niskotłuszczowego nabiału, roślin strączkowych i orzechów, niskim spożyciu mięsa, ryb, drobiu tłuszczy i słodczy. Stosowana jest w celu niefarmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego. APDQS to wzorzec żywieniowy charakteryzujący się wysokim spożyciem owoców, warzyw, roślin strączkowych, niskotłuszczowych produktów mlecznych, ryb, niskim spożyciem smażonych potraw, słonych produktów, przekąsek, słodczy, wysokotłuszczowych produktów mlecznych i słodzonych cukrem napojów bezalkoholowych. W badaniu wzięło udział 2621 uczestników. Wzorce żywieniowe oceniono na początku, w 7. oraz 20. roku badania przez przeszkolonych ankierów za pomocą systemów punktacji MedDiet (Panagiotakos i in., 2007), DASH (Folsom i in., 2007) oraz APDQS (Sijtsma i in., 2012). Funkcje poznawcze oceniono w 25. i 30. roku badania (średnia wieku wyniosła wówczas odpowiednio 50 i 55 lat). Osoby przestrzegające MD oraz APDQS odnotowały mniejszy spadek funkcji poznawczych po upływie 5 lat ($p < 0,05$). Tego trendu nie zaobserwowano wśród chorych przestrzegających diety DASH (McEvoy i in., 2019).

W poniższej tabeli przedstawiliśmy krótką charakterystykę diet: śródziemnomorskiej, DASH oraz MIND, uwzględniając główne rodzaje pokarmów wchodzących w ich skład.

Tabela 1. Krótka charakterystyka poszczególnych diet.

Rodzaj diety	Charakterystyka
Dieta śródziemnomorska	- wysokie spożycie owoców, warzyw, roślin strączkowych - niskie spożycie tłuszczów nasyconych, słodczy, mięsa - wysokie spożycie tłuszczów nienasyconych - umiarkowane spożycie ryb, wina, produktów mlecznych
DASH	- wszystkie warzywa i owoce, produkty pełnoziarniste, orzechy i nasiona, drób i ryby, suche nasiona roślin strączkowych, oliwa - niskie spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych - wyższe niż w MD spożycie nabiału
MIND	- łączy elementy diety DASH oraz MD - bogata w warzywa liściaste, orzechy, jagody, fasolę, produkty pełnoziarniste, owoce morza, drób, oliwę i wino

5.3. Diety tradycyjne

Do sposobów odżywiania praktykowanych od stuleci należą między innymi dieta norweska oraz japońska. Ich cechą charakterystyczną jest przewaga pokarmów pochodzenia roślinnego oraz ryb. Badanie obserwacyjne donosi, że przestrzeganie tych nawyków żywieniowych jest związane ze zmniejszonym ryzykiem występowania depresji. Tradycyjne diety zapewniają obfitość mikroelementów, polifenoli i zdrowych tłuszczów, które są powiązane z optymalną funkcją mózgu (Parletta i in., 2013).

W Japonii przeprowadzono badanie ankietowe na pracownikach urzędów miejskich (n = 521) w wieku od 21 do 67 lat. Z badania zostały wykluczone osoby przebywające na urlopie macierzyńskim oraz długotrwałym urlopie zdrowotnym. Objawy depresji oceniono za pomocą skali CES-D, która składała się z 20 pytań dotyczących takich objawów jak: obniżony nastrój, bezradność, poczucie winy. Przestrzeganie diety oceniono za pomocą kwestionariusza historii diety (BDHQ), który zawiera pytania o częstotliwość spożywania produktów powszechnych w kuchni japońskiej (Sasaki, 2004). Podczas badania zidentyfikowano trzy wzorce żywieniowe. Wzorzec, dla którego charakterystyczne było wysokie spożycie warzyw, owoców, soi oraz grzybów, wiązał się ze zmniejszeniem występowania objawów depresyjnych (p = 0,006) (Nanri i in., 2010).

W 2011 r. opublikowano wyniki badania przeprowadzonego na Norwegach. Jego celem była ocena związku lokalnych wzorców żywienia ze zdrowiem psychicznym. Spożycie produktów oceniono za pomocą specjalnie zwalidowanego na te potrzeby kwestionariusza FFQ (ang. *food frequency questionnaire*, kwestionariusz częstotliwości spożycia żywności). Zawierał on pytania dotyczące częstotliwości spożywania

danego produktu i wielkości zjedzonych porcji. Tradycyjna norweska dieta składała się z między innymi następujących składników: ryby, skorupiaki, owoce, warzywa, ryż, mięso, rośliny strączkowe i inne. Oceny objawów depresji i lęku dokonano za pomocą formularza HADS (Snaith, 2003). Składa się on z 14 czteropunktowych kwestionariuszy zawierających pytania dotyczące m.in. lęku oraz depresji. Badanie objęło 5731 uczestników w dwóch grupach wiekowych: od 46 do 49 lat oraz od 70 do 74 lat. Badanie to pokazało, że nordycka dieta wiązała się ze zmniejszonym prawdopodobieństwem wystąpienia lęku (OR = 0,68, 95% CI = 0,57–0,82) i depresji (OR = 0,71; 95% CI = 0,59–0,84) u kobiet, a także mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia depresji u mężczyzn (OR = 0,83; 95% CI = 0,70–0,99) (Jacka i in., 2011).

Omawiając diety tradycyjne, warto wspomnieć o Niebieskich Strefach Długowieczności (ang. *blue zone*, BZ). Są to obszary, w których występuje wyższy odsetek ludzi żyjących znacznie dłużej w porównaniu z ogólną średnią długością życia w innym miejscu (Poulain i in., 2013; Pes i in. 2016). Do tych obszarów należą m.in.: wyspa Okinawa w Japonii, półwysep Nicoya na Kostaryce, wyspa Ikaria w Grecji czy region Oligastro na Sardynii (Poulain i in., 2020). Wśród hipotez określających przyczyny tego zjawiska jest m.in. stosowanie zdrowej diety, w tym także śródziemnomorskiej. Nieddu i in. (2020) zbadali populacje osób długowiecznych z półwyspu Nicoya oraz regionu Oligastro. Oceny nawyków żywieniowych dokonano za pomocą uproszczonego kwestionariusza FFQ dostosowanego do poszczególnych populacji. Analiza wykazała, że najczęściej w obu populacjach spożywano zboża, a następnie rośliny strączkowe i owoce (Buettner i Skemp, 2016). Dieta ta była głównie roślinna, jednakże odnotowano także spożycie produktów zwierzęcych, w tym mięsa, nawet kilka razy w miesiącu (Momi-Chacon i in., 2017).

5.4. Dieta zachodnia

Jedną z diet jest również sposób odżywiania się przez ludzi zamieszkujących zachód Ziemi. Charakterystyczne dla niej jest niskie spożycie błonnika, a duże tłuszczy zwierzęcego, rafinowanych węglowodanów i czerwonego mięsa (De Filippo i in., 2010; Hold, 2014). Przetworzona żywność oraz wzrost cukru w diecie prowadzą do rozwoju otyłości, która wiąże się z występowaniem depresji i innych zaburzeń psychicznych (Li i in., 2017). Badania wykazują, że u osób, które chorują na depresję, występuje o 70% wyższe ryzyko rozwoju otyłości, natomiast otyłą młodzież cechuje wyższe ryzyko rozwoju depresji (Mannan i in., 2016).

Powyższe zależności dobrze obrazują wyniki badania przeprowadzonego na irańskich uczennicach szkół średnich (n = 347) w wieku 14–17 lat. Zbadano ich sposób odżywiania się w ciągu trzech dni, a także nasilenie objawów depresyjnych (za pomocą Inwentarza depresji Becka). Wzorce żywieniowe podzielono na dwie grupy. Jeden z nich charakteryzował się wysokim spożyciem przetworzonej żywności (frytki, tłuszcze, słodczyce). Okazało się, że był dodatnio skorelowany z wystąpieniem objawów depresji (p < 0,001) w przeciwieństwie do grupy spożywającej zdrowe pokarmy (Hemmati i in., 2021).

Podsumowując, dieta tradycyjna, oparta na dobrach lokalnych, sezonowych, z przewagą produktów roślinnych oraz dużym udziałem ryb i owoców morza, wydaje się najbardziej sprzyjać utrzymaniu zdrowia psychicznego. Natomiast wysoko przetworzona żywność przyczynia się do rozwoju zaburzeń i chorób psychicznych.

Tabelaryczne podsumowanie rozdziału przedstawiono poniżej (Tabela 2).

Tabela 2. Podsumowanie badań nad zastosowaniem diety w zaburzeniach psychicznych.

Autor i rok publikacji	Liczba publikacji poddanych analizie	Choroby poddane analizie	Rodzaj zastosowanej diety	Wyniki
Dobersek i in., 2021	18	depresja i lęk	wegetariańska oraz wegańska	wyniki niejednoznaczne
		samookaleczenia		zwiększona częstość zachowań suicydalnych wśród wegan i wegetarian
		nastrój i stres		wyniki niejednoznaczne
Fazelian i in., 2022	16	depresja i lęk	wegetariańska	zwiększone ryzyko wystąpienia depresji
Iguacel i in., 2021	13	lęk	wegetariańska oraz wegańska	zmniejszone nasilenie lęku u osób między 26 a 45 r.ż., zwiększone u osób poniżej 26 r.ż.
		depresja		brak istotnej statystycznie różnicy częstości występowania
Li i in., 2021	8	autyzm w populacji dziecięcej	ketogeniczna	poprawa funkcji poznawczych, społecznych oraz językowych
Keller i in., 2021	6	autyzm w populacji dziecięcej	bezglutenowa oraz bezkazeinowa	brak istotnego statystycznie wpływu na główne objawy autystyczne
Quan i in., 2022	8	autyzm w populacji dziecięcej	bezglutenowa oraz bezkazeinowa	poprawa funkcji poznawczych, spadek natężenia zachowań stereotypowych
Levinta i in., 2018	9	schizofrenia	bezglutenowa	spadek liczby hospitalizacji, zmniejszenie natężenia objawów schizofrenii
Li i in., 2022	17	depresja	dieta o wysokim potencjale zapalnym	zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia depresji
		lęk		zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń lękowych
Shafiei i in., 2019	21	depresja	dieta śródziemnomorska	wyniki niejednoznaczne; badania kohortowe nie wykazały ryzyka wystąpienia, badania przekrojowe wykazały zmniejszone ryzyko wystąpienia depresji

Tabela 2. Podsumowanie badań nad zastosowaniem diety w zaburzeniach psychicznych.

Solch i in., 2022	4	choroba Alzheimerera	dieta śródziemnomorska	zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby Alzheimerera
Solfrizzi i in., 2017	47	choroba Alzheimerera	DASH, MIND	zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby Alzheimerera
	7	pamięć	DASH	poprawa pamięci
van den Brink i in., 2019	1	choroba Alzheimerera	DASH, MIND, dieta śródziemnomorska	zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby Alzheimerera
	6	funkcje poznawcze	MIND	poprawa funkcji poznawczych

Bibliografia

- Akbaraly T.N., Brunner E.J., Ferrie J.E., Marmot M.G., Kivimaki M., Singh-Manoux A. 2009. Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *British Journal of Psychiatry* 195(5), str. 408–413.
DOI: [10.1192/bjp.bp.108.058925](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.058925).
- American Dietetic Association, Dietitians of Canada. 2003. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *Journal of the American Dietetic Association* 103(6), str. 748–765.
DOI: [10.1053/jada.2003.50142](https://doi.org/10.1053/jada.2003.50142).
- Baines S., Powers J., Brown W.J. 2007. How does the health and well-being of young Australian vegetarian and semi-vegetarian women compare with non-vegetarians? *Public Health Nutrition* 10(5), str. 436–442.
DOI: [10.1017/S1368980007217938](https://doi.org/10.1017/S1368980007217938).
- Beezhold B.L., Johnston C.S., Daigle D.R. 2010. Vegetarian diets are associated with healthy mood states: a cross-sectional study in seventh day adventist adults. *Nutrition Journal* 9, nr art. 26. DOI: [10.1186/1475-2891-9-26](https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-26).
- Beezhold B., Radnitz C., Rinne A., Di Matteo J. 2015. Vegans report less stress and anxiety than omnivores. *Nutritional Neuroscience* 18(7), str. 289–296. DOI: [10.1179/1476830514Y.0000000164](https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000164).
- Biesiekierski J.R., Peters S.L., Newnham E.D., Rosella O., Muir J.G., Gibson P.R. 2013. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 145(2). DOI: [10.1053/j.gastro.2013.04.051](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.051).
- Buettner D., Skemp S. 2016. Blue Zones: Lessons From the World's Longest Lived. *American Journal of Lifestyle Medicine* 10 (5), str. 318–321. DOI: [10.1177/1559827616637066](https://doi.org/10.1177/1559827616637066).
- Carmen M., Safer D.L., Saslow L.R., Kalayjian T., Mason A.E., Westman E.C., Sethi Dalai S. 2020. Treating binge eating and food addiction symptoms with low-carbohydrate Ketogenic diets: A case series. *Journal of Eating Disorders* 8(1). DOI: [10.1186/s40337-020-0278-7](https://doi.org/10.1186/s40337-020-0278-7).
- Catassi C., Fabiani E., Iacono G., D'Agate C., Francavilla R., Biagi F., Volta U., Accomando S., Picarelli A., De Vitis I., Pianelli G., Gesuita R., Carle F., Mandolesi A., Bearzi I., Fasano A. 2007. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 85(1), str. 160–166. DOI: [10.1093/ajcn/85.1.160](https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.160).
- Chan S.P., Yong P.Z., Sun Y., Mahendran R., Wong J.C.M., Qiu C., Ng T.P., Kua E.H., Feng L. 2017. Associations of long-term tea consumption with depressive and anxiety symptoms in community-living elderly: findings from the diet and healthy aging study. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 5, str. 21–25.
DOI: [10.14283/jpad.2017.20](https://doi.org/10.14283/jpad.2017.20).

- Cramer H., Kessler C.S., Sundberg T., Leach M.J., Schumann D., Adams J., Lauche R. 2017. Characteristics of Americans Choosing Vegetarian and Vegan Diets for Health Reasons. *Journal of Nutrition Education and Behavior* 49(7), str. 561–567. DOI: [10.1016/j.jneb.2017.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jneb.2017.04.011).
- De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S., Collini S., Pieraccini G., Lionetti P. 2010. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(33), str. 14691–14696. DOI: [10.1073/pnas.1005963107](https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107).
- Del Chierico F., Vernocchi P., Dallapiccola B., Putignani L. 2014. Mediterranean diet and health: Food effects on gut microbiota and disease control. *International Journal of Molecular Sciences* 15(7), str. 11678–11699. DOI: [10.3390/ijms150711678](https://doi.org/10.3390/ijms150711678).
- Dieterich W., Esslinger B., Schuppan D. 2003. Pathomechanisms in celiac disease. *International Archives of Allergy and Immunology* 132(2), str. 98–108. DOI: [10.1159/000073710](https://doi.org/10.1159/000073710).
- Dobersek U., Wy G., Adkins J., Altmeyer S., Krout K., Lavie C.J., Archer E. 2021. Meat and mental health: a systematic review of meat abstinence and depression, anxiety, and related phenomena. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 61 (4), str. 622–635. DOI: [10.1080/10408398.2020.1741505](https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1741505).
- Dobersek U., Teel K., Altmeyer S., Adkins J., Wy G., Peak J. 2023. Meat and mental health: A meta-analysis of meat consumption, depression, and anxiety. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 63(19), str. 3556–3573. DOI: [10.1080/10408398.2021.1974336](https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1974336).
- Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lanctôt K. L. 2010. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry* 67(5), str. 446–457. DOI: [10.1016/j.biopsych.2009.09.033](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033).
- Evangelidou A., Vlachonikolis I., Mihailidou H., Spilioti M., Skarpalezou A., Makaronas N., Prokopiou A., Christodoulou P., Liapi-Adamidou G., Helidonis E., Sbyrakis S., Smeitink J. 2003. Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: Pilot study. *Journal of Child Neurology* 18(2), str. 113–118. DOI: [10.1177/08830738030180020501](https://doi.org/10.1177/08830738030180020501).
- Fazelian S., Sadeghi E., Firouzi S., Haghighatdoost F. 2022. Adherence to the vegetarian diet may increase the risk of depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition Reviews* 80(2), str. 242–254. DOI: [10.1093/nutrit/nuab013](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab013).
- Feng L., Cheah I.K.M., Ng M.M.X., Li J., Chan S.M., Lim S.L., Mahendran R., Kua E.H., Halliwell B. 2019. The Association between Mushroom Consumption and Mild Cognitive Impairment: A Community-Based Cross-Sectional Study in Singapore. *Journal of Alzheimer's Disease* 68(1), str. 197–203. DOI: [10.3233/JAD-180959](https://doi.org/10.3233/JAD-180959).
- Folsom A.R., Parker E.D., Harnack L.J. 2007. Degree of Concordance with DASH Diet Guidelines and Incidence of Hypertension and Fatal Cardiovascular Disease. *American Journal of Hypertension* 20(3), str. 225–232. DOI: [10.1016/j.amjhyper.2006.09.003](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.09.003).
- Gaskins A.J., Mumford S.L., Rovner A.J., Zhang C., Chen L., Wactawski-Wende J., Perkins N. J., Schisterman, E.F. 2010. Whole grains are associated with serum concentrations of high sensitivity C-reactive protein among premenopausal women. *Journal of Nutrition* 140(9), str. 1669–1676. DOI: [10.3945/jn.110.124164](https://doi.org/10.3945/jn.110.124164).
- Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B. J. 2016. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry* 21(12), str. 1696–1709. DOI: [10.1038/mp.2016.3](https://doi.org/10.1038/mp.2016.3).
- Goletzke J., Buyken A.E., Joslowski G., Bolzenius K., Remer T., Carstensen M., Egert S., Nöthlings U., Rathmann W., Roden M., Herder C. 2014. Increased intake of carbohydrates from sources with a higher glycemic index and lower consumption of whole grains during puberty are prospectively associated with higher IL-6 concentrations in younger adulthood among healthy individuals. *Journal of Nutrition* 144(10), str. 1586–1593. DOI: [10.1038/mp.2016.3](https://doi.org/10.1038/mp.2016.3).
- Hajhashemi P., Azadbakht L., Hashemipour M., Kelishadi R., Esmailzadeh A. 2014. Whole-grain intake favorably affects markers of systemic inflammation in obese children: A randomized controlled crossover clinical trial. *Molecular Nutrition and Food Research* 58(6), str. 1301–1308. DOI: [10.1002/mnfr.201300582](https://doi.org/10.1002/mnfr.201300582).

- Hemmati A., Ghoreishy S.M., Karami K., Imani H., Farsani G.M., Mousavi S.E., Asoudeh F., Shariati-Bafghi S.E., Karamati M. 2021. The association between dietary patterns and depression in adolescents: A cross-sectional study. *Clinical Nutrition ESPEN* 46, str. 271–275. DOI: [10.1016/j.clnesp.2021.09.743](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.09.743).
- Hold G.L. 2014. Western lifestyle: A “master” manipulator of the intestinal microbiota? *Gut* 63(1), str. 5–6. DOI: [10.1136/gutjnl-2013-304969](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304969).
- Hong Q.N., Fàbregues S., Bartlett G., Boardman F., Cargo M., Dagenais P., Gagnon M.P., Griffiths F., Nicolau B., O’Cathain A., Rousseau M.C., Vedel I., Pluye P. 2018. The Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) version 2018 for information professionals and researchers. *Education for Information* 34(4), str. 863–882. DOI: [10.3233/EFI-180221](https://doi.org/10.3233/EFI-180221).
- Iguacel I., Huybrechts I., Moreno L.A., Michels N. 2021. Vegetarianism and veganism compared with mental health and cognitive outcomes: A systematic review and meta-analysis, *Nutrition Reviews* 79(4), str. 361–381. DOI: [10.1093/nutrit/nuaa030](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa030).
- Jacka F.N., Mykletun A., Berk M., Bjelland I., Tell G.S. 2011. The association between habitual diet quality and the common mental disorders in community-dwelling adults: The hordaland health study. *Psychosomatic Medicine* 73(6), str. 483–490. DOI: [10.1097/PSY.0b013e318222831a](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318222831a).
- Jacka F.N., O’Neil A., Opie R., Itsiopoulos C., Cotton S., Mohebbi M., Castle D., Dash S., Mihalopoulos C., Chatterton M. Lou, Brazionis L., Dean O.M., Hodge A.M., Berk M. 2017. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the “SMILES” trial). *BMC Medicine* 15(1). DOI: [10.1186/s12916-017-0791-y](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0791-y).
- Keller A., Rimestad M.L., Rohde J.F., Petersen B.H., Korfitsen C.B., Tarp S., Lauritsen M.B., Händel M.N. 2021. The effect of a combined gluten-and casein-free diet on children and adolescents with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 13(2), nr art. 470. DOI: [10.3390/nu13020470](https://doi.org/10.3390/nu13020470).
- Knivsberg A.M., Reichelt K.L., Høien T., Nødland M. 2002. A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutritional Neuroscience* 5(4), str. 251–261. DOI: [10.1080/10284150290028945](https://doi.org/10.1080/10284150290028945).
- Kucek L.K., Veenstra L.D., Amnuaycheewa P., Sorrells M.E. 2015. A grounded guide to gluten how modern genotypes and processing impact wheat sensitivity. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 14(3), str. 285–302. DOI: [10.1111/1541-4337.12129](https://doi.org/10.1111/1541-4337.12129).
- LaChance L.R., Ramsey D. 2018. Antidepressant foods: An evidence-based nutrient profiling system for depression. *World Journal of Psychiatry* 8(3), str. 97–104. DOI: [10.5498/wjp.v8.i3.97](https://doi.org/10.5498/wjp.v8.i3.97).
- Lai J.S., Hiles S., Bisquera A., Hure A.J., McEvoy M., Attia J. 2014. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *American Journal of Clinical Nutrition* 99(1), str. 181–197. DOI: [10.3945/ajcn.113.069880](https://doi.org/10.3945/ajcn.113.069880).
- Lemale J., Mas E., Jung C., Bellaiche M., Tounian P. 2019. Vegan diet in children and adolescents. Recommendations from the French-speaking Pediatric Hepatology, Gastroenterology and Nutrition Group (GFHGNP). *Archives de Pédiatrie* 26(7), str. 442–450. DOI: [10.1016/j.arcped.2019.09.001](https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.09.001).
- Levinta A., Mukovozov I., Tsoutsoulas C. 2018. Use of a gluten-free diet in schizophrenia: A systematic review. *Advances in Nutrition* 9,(6), str. 824–832. DOI: [10.1093/ADVANCES/NMY056](https://doi.org/10.1093/ADVANCES/NMY056).
- Li Y., Lv M.R., Wei Y.J., Sun L., Zhang J.X., Zhang H.G., Li B. 2017. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Research* 253, str. 372–383. DOI: [10.1016/j.psychres.2017.04.020](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.020).
- Li Q., Liang J., Fu N., Han Y., Qin J. 2021. A Ketogenic Diet and the Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Pediatrics* 9, nr art. 650624. DOI: [10.3389/fped.2021.650624](https://doi.org/10.3389/fped.2021.650624).
- Li X., Chen M., Yao Z., Zhang T., Li Z. 2022. Dietary inflammatory potential and the incidence of depression and anxiety: a meta-analysis. *Journal of Health, Population and Nutrition* 41, nr art. 24. DOI: [10.1186/s41043-022-00303-z](https://doi.org/10.1186/s41043-022-00303-z).
- Lowry F. 2019. Gluten-free diet may ease schizophrenia symptoms. Medscape, 15.04.2019. Dostępne on-line: <https://www.medscape.com/viewarticle/911794?form=fpf> (dostęp: 17.05.2024).
- Mannan M., Mamun A., Doi S., Clavarino A. 2016. Prospective associations between depression and obesity for adolescent males and females - A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS ONE* 11(6), nr art. e0157240. DOI: [10.1371/journal.pone.0157240](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157240).

- Marrone G., Guerriero C., Palazzetti D., Lido P., Marolla A., Di Daniele F., Noce A. 2021. Vegan Diet Health Benefits in Metabolic Syndrome. *Nutrients* 13(3), nr art. 817. DOI: [10.3390/nu13030817](https://doi.org/10.3390/nu13030817).
- Martin K., Jackson C.F., Levy R.G., Cooper P.N. 2016. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2, nr art. CD001903. DOI: [10.1002/14651858.CD001903.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub3).
- Matta J., Czernichow S., Kesse-Guyot E., Hoertel N., Limosin F., Goldberg M., Zins M., Lemogne C. 2018. Depressive symptoms and vegetarian diets: Results from the constances cohort. *Nutrients* 10(11), nr art. 1695. DOI: [10.3390/nu10111695](https://doi.org/10.3390/nu10111695).
- Mcevoy C.T., Hoang T., Sidney S., Steffen L.M., Jacobs D.R., Shikany J.M., Wilkins J.T., Yaffe K. 2019. Dietary patterns during adulthood and cognitive performance in midlife: The CARDIA study. *Neurology* 92(14), str. 1589–1599. DOI: [10.1212/WNL.00000000000007243](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007243).
- Michalak J., Zhang X.C., Jacobi F. 2012. Vegetarian diet and mental disorders: results from a representative community survey. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 9, nr art. 67. DOI: [10.1186/1479-5868-9-67](https://doi.org/10.1186/1479-5868-9-67).
- Miller V.J., Villamena F.A., Volek J.S. 2020. Nutritional ketosis and mitohormesis: Potential implications for mitochondrial function and human health. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2018, nr art. 5157645. DOI: [10.1155/2018/5157645](https://doi.org/10.1155/2018/5157645).
- Momi-Chacon A., Capitan-Jiménez C., Campos H. 2017. Dietary habits and lifestyle among long-lived residents from the Nicoya Peninsula of Costa Rica. *Revista Hispanoamericana De Ciencias De La Salud* 3(2), str. 53–60. Dostępne online: <https://uhsalud.com/index.php/revhispano/article/view/256> (dostęp: 17.05.2024).
- Nanri A., Kimura Y., Matsushita Y., Ohta M., Sato M., Mishima N., Sasaki S., Mizoue T. 2010. Dietary patterns and depressive symptoms among Japanese men and women. *European Journal of Clinical Nutrition* 64(8), str. 832–839. DOI: [10.1038/ejcn.2010.86](https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.86).
- Neumark-Sztainer D., Story M., Resnick M.D., Blum R. W. 1997. Adolescent vegetarians: A behavioral profile of a school-based population in minnesota. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 151(8), str. 833–838. DOI: [10.1016/j.fm.2006.07.004](https://doi.org/10.1016/j.fm.2006.07.004).
- Ng F., Berk M., Dean O., Bush A.I. 2008. Oxidative stress in psychiatric disorders: Evidence base and therapeutic implications. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 11(6), str. 851–876. DOI: [10.1017/S1461145707008401](https://doi.org/10.1017/S1461145707008401).
- Nieddu A., Vindas L., Errigo A., Vindas J., Pes G.M., Dore M. P. 2020. Dietary habits, anthropometric features and daily performance in two independent long-lived populations from Nicoya Peninsula (Costa Rica) and ogliastria (Sardinia). *Nutrients* 12(6), nr art. 1621. DOI: [10.3390/nu12061621](https://doi.org/10.3390/nu12061621).
- Oddy W.H., Allen K.L., Trapp G.S.A., Ambrosini G.L., Black L.J., Huang R.C., Rzehak P., Runions K.C., Pan F., Beilin L.J., Mori T.A. 2018. Dietary patterns, body mass index and inflammation: Pathways to depression and mental health problems in adolescents. *Brain, Behavior, and Immunity* 69, str. 428–439. DOI: [10.1016/j.fm.2006.07.004](https://doi.org/10.1016/j.fm.2006.07.004).
- Ostan R., Lanzarini C., Pini E., Scurti M., Vianello D., Bertarelli C., Fabbri C., Izzi M., Palmas G., Biondi F., Martucci M., Bellavista E., Salvioli S., Capri M., Franceschi C., Santoro A. 2015. Inflammaging and Cancer: A challenge for the mediterranean diet. *Nutrients* 7(4), str. 2589–2621. DOI: [10.3390/nu7042589](https://doi.org/10.3390/nu7042589).
- Palmer C.M., Gilbert-Jaramillo J., Westman E.C. 2019. The ketogenic diet and remission of psychotic symptoms in schizophrenia: Two case studies. *Schizophrenia Research* 208, str. 439–440. DOI: [10.1016/j.schres.2019.03.019](https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.03.019).
- Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Arvaniti F., Stefanadis C. 2007. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Preventive Medicine* 44(4), str. 335–340. DOI: [10.1016/j.schres.2019.03.019](https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.03.019).
- Parletta N., Milte C.M., Meyer B.J. 2013. Nutritional modulation of cognitive function and mental health. *Journal of Nutritional Biochemistry* 24(5), str. 725–743. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2013.01.002](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.01.002).
- Parletta N., Zarnowiecki D., Cho J., Wilson A., Bogomolova S., Villani A., Itsiopoulos C., Niyonsenga T., Blunden S., Meyer B., Segal L., Baune B.T., O'Dea K. 2019. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutritional Neuroscience* 22(7), str. 474–487. DOI: [10.1080/1028415X.2017.1411320](https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1411320).

- Perry C.L., Mcguire M.T., Neumark-Sztainer D., Story M. 2001. Characteristics of vegetarian adolescents in a multiethnic urban population. *Journal of Adolescent Health* 29(6), str. 406–416.
DOI: [10.1080/1028415X.2017.1411320](https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1411320).
- Pes G.M., Poulain M. 2016. Blue zones. W: Pachana N.A. (red.) *Encyclopedia of Geropsychology*. Springer, Singapore.
DOI: [10.1007/978-981-287-080-3_144-1](https://doi.org/10.1007/978-981-287-080-3_144-1).
- Poulain M., Herm A., Pes G.M. 2013. The blue zones: Areas of exceptional longevity around the world. *Vienna Yearbook of Population Research* 11, str. 87–108. DOI: [10.1553/populationyearbook2013s87](https://doi.org/10.1553/populationyearbook2013s87).
- Poulain M., Buettner D., Pes G.M. 2020. Blue Zones. W: Rattan S.I.S. (red.) *Encyclopedia of Biomedical Gerontology*, t. 1. Elsevier, Academic Press, Cambridge, str. 296–305.
- Quan L., Xu X., Cui Y., Han H., Hendren R.L., Zhao L., You X. 2022. A systematic review and meta-analysis of the benefits of a gluten-free diet and/or casein-free diet for children with autism spectrum disorder. *Nutrition Review* 80(5), str. 1237–1246. DOI: [10.1093/nutrit/nuab073](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab073).
- Rho J.M. 2017. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neuroscience Letters* 637, str. 4–10.
DOI: [10.1016/j.neulet.2015.07.034](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.07.034).
- Rios-Hernandez A., Alda J.A., Farran-Codina A., Ferreira-Garcia E., Izquierdo-Pulido M. 2017. The mediterranean diet and ADHD in children and adolescents. *Pediatrics* 139(2), nr art. e20162027. DOI: [10.1542/peds.2016-2027](https://doi.org/10.1542/peds.2016-2027).
- Sasaki A. 2004. Development and Evaluation of Dietary Assessment Methods Using Biomarkers and Diet History Questionnaires for Individuals. W: Tanaka H. (red.) *Research for Evaluation Methods of Nutrition and Dietary Lifestyle Programs Held on Healthy Japan, 21. Summary Report*. Ministry of Health, Welfare, and Labour, Tokyo, str. 10–44.
- Sánchez-Villegas A., Toledo E., De Irala J., Ruiz-Canela M., Pla-Vidal J., Martínez-González M.A. 2012. Fast-food and commercial baked goods consumption and the risk of depression. *Public Health Nutrition* 15(3), str. 424–432.
DOI: [10.1017/S1368980011001856](https://doi.org/10.1017/S1368980011001856).
- Sijtsma F.P.C., Meyer K.A., Steffen L.M., Shikany J.M., Van Horn L., Harnack L., Kromhout D., Jacobs D.R. 2012. Longitudinal trends in diet and effects of sex, race, and education on dietary quality score change: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *American Journal of Clinical Nutrition* 95(3), str. 580–586.
DOI: [10.3945/ajcn.111.020719](https://doi.org/10.3945/ajcn.111.020719).
- Shafiei F., Salari-Moghaddam A., Larijani B., Esmailzadeh A. 2019. Adherence to the Mediterranean diet and risk of depression: a systematic review and updated meta-analysis of observational studies. *Nutrition Reviews* 77(4), str. 230–239. DOI: [10.1093/nutrit/nuy070](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy070).
- Snait R.P. 2003. The hospital anxiety and depression scale. *Health and Quality of Life Outcomes* 1, str. 3921–3926.
DOI: [10.1186/1477-7525-1-29](https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-29).
- Solch R.J., Aigbogun J.O., Voyiadis A.G., Talkington G.M., Darensbourg R.M., O'Connell S., Pickett K.M., Perez S.R., Maraganore D.M. 2022. Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Alzheimer's or Parkinson's disease risk: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences* 434, nr art. 120166.
DOI: [10.1016/j.jns.2022.120166](https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120166).
- Solfrizzi V., Custodero C., Lozupone M., Imbimbo B.P., Valiani V., Agosti P., Schilardi A., D'Introno A., La Montagna M., Calvani M., Guerra V., Sardone R., Abbrescia D.I., Bellomo A., Greco A., Daniele A., Seripa D., Logroscino G., Sabbà C., Panza F. 2017. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease* 59(3), str. 815–849. DOI: [10.3233/JAD-170248](https://doi.org/10.3233/JAD-170248).
- van den Brink A.C., Brouwer-Brolsma E.M., Berendsen A.A.M., van de Rest O. 2019. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Advances in Nutrition* 10(6), str. 1040–1065. DOI: [10.1093/advances/nmz054](https://doi.org/10.1093/advances/nmz054).
- Vergeer L., Vanderlee L., White C.M., Rynard V.L., Hammond D. 2020. Vegetarianism and other eating practices among youth and young adults in major Canadian cities. *Public Health Nutrition* 23(4), str. 609–619.
DOI: [10.1017/S136898001900288X](https://doi.org/10.1017/S136898001900288X).

- Weightman A., Mann M., Sander L., Turle R. 2004. A systematic approach to identifying the evidence. *Health Evidence Bulletins Wales* (Issue January).
- Wieser H. 2007. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiology* 24(2), str. 115–119.
DOI: [10.1016/j.fm.2006.07.004](https://doi.org/10.1016/j.fm.2006.07.004).
- Wirnitzer K., Boldt P., Lechleitner C., Wirnitzer G., Leitzmann C., Rosemann T., Knechtle B. 2019. Health status of female and male vegetarian and vegan endurance runners compared to omnivores—Results from the NURMI study (Step 2). *Nutrients* 11(1), nr art. 29. DOI: [10.3390/nu11010029](https://doi.org/10.3390/nu11010029).
- Zanini B., Baschè R., Ferraresi A., Ricci C., Lanzarotto F., Marullo M., Villanacci V., Hidalgo A., Lanzini A. 2015. Randomised clinical study: Gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 42(8), str. 968–976. DOI: [10.1111/apt.13372](https://doi.org/10.1111/apt.13372).

MECHANIZMY ODDZIAŁYWAŃ W NUTRIPSYCHIATRII

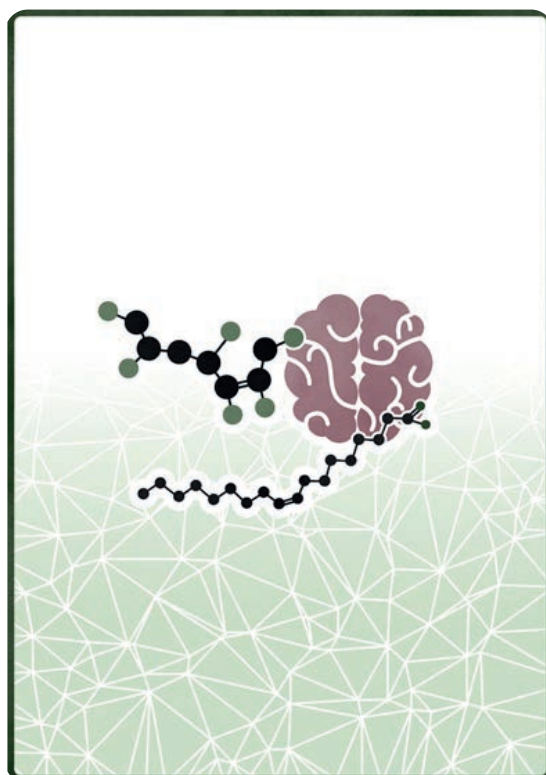
MECHANISMS OF ACTION
IN NUTRITIONAL PSYCHIATRY

Jakub Wasiak¹ , Agata Gajewska¹ , Maksymilian Plewka¹ ,
Kacper Pleska¹ , Jakub Rogalski¹ , Jędrzej Stanek¹ ,
Kinga Węglewska¹ , Oliwia Gawlik-Kotelnicka^{2*} 

¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, jakub.wasiak@stud.umed.lodz.pl,
agata.gajewska@stud.umed.lodz.pl, maksymilian.plewka@stud.umed.lodz.pl,
kacper.pleska@stud.umed.lodz.pl, jakub.rogalski1@stud.umed.lodz.pl, stanek.jedrzej@gmail.com,
kinga.weglewska@stud.umed.lodz.pl

² Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

* oliwia.gawlik@umed.lodz.pl



Streszczenie: Interwencje żywieniowe są jednym z nowoczesnych podejść do leczenia i zapobiegania zaburzeń psychicznych. Dieta wpływa na skład mikrobioty jelitowej, która z kolei poprzez wydzielanie wielu związków oraz oś mikrobiota–jelito–mózg moduluje metabolizm i funkcjonowanie gospodarza. Poszczególne elementy diety, takie jak witaminy, makro- i mikroelementy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe czy inne składniki odżywcze, wpływają na metabolizm neuroprzekaźników, mają właściwości przeciwzapalne i immunomodulujące. Również całościowe diety mają znaczący wpływ na nasze funkcjonowanie – jedną z najlepiej przebadanych jest dieta śródziemnomorska, zawierająca duże ilości antyoksydantów.

Słowa kluczowe: odżywianie, oś mózgowo–jelitowa, suplementacja, choroby psychiczne

Abstract: Dietary interventions are one of the modern approaches to treating and preventing mental disorders. Diet influences the composition of the gut microbiota, which in turn, through the secretion of many compounds and through the microbiota-gut-brain axis, modulates the metabolism and functioning of the host. Individual dietary elements such as vitamins, macro- and micronutrients, polyunsaturated fatty acids or other nutrients affect neurotransmitter metabolism, have anti-inflammatory and immunomodulatory properties. Also, holistic diets have a significant impact on our functioning, where one of the best studied is the Mediterranean diet, which contains large amounts of antioxidants.

Key words: nutrition, gut-brain axis, supplementation, psychiatric disorders

Wykaz skrótów

AD – choroba Alzheimerera (ang. *Alzheimer's disease*)

CoQ10 – koenzym Q10

SCFA – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short chain fatty acids*)

SAM – S-adenozylometionina (ang. *S-adenosyl methionine*)

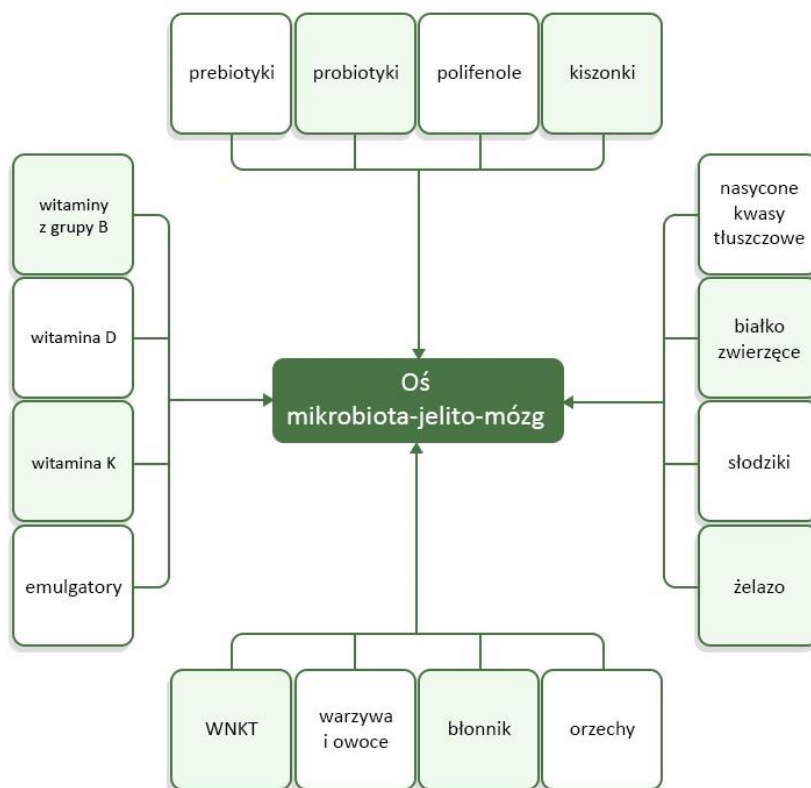
WNKT – wielonienasycone kwasy tłuszczowe

1. Wstęp

Jedną ze szczególnie często badanych zależności w psychiatrii jest wpływ diety oraz interwencji żywieniowych na nasz organizm i jego funkcjonowanie w homeostazie zarówno pod względem somatycznym, jak i psychicznym. Brany jest pod uwagę udział poszczególnych substancji odżywczych w możliwej poprawie funkcjonowania pacjentów cierpiących na konkretne zaburzenia psychiczne (Grosso, 2021; Koblinsky i in., 2023). W poniższym rozdziale skupimy się na podsumowaniu mechanizmów i możliwych interakcji podczas wprowadzania interwencji żywieniowych w chorobach i zaburzeniach psychicznych.

2. Oś mikrobiota–jelito–mózg

Jednym z najczęściej poruszanych w temacie nutropsychiatrii powiązań jest oś mózgowo-jelitowa, czyli wzajemne oddziaływania pomiędzy mikrobiotą jelitową, jelitem oraz ośrodkowym układem nerwowym. Mikrobiota odpowiada na składniki odżywcze w sposób bezpośredni i pośredni (Tabela 1). Bezpośrednio bakterie uzyskują energię z poszczególnych elementów diety, które mogą przyspieszać lub hamować ich rozwój w zależności od rodzaju, gatunku i szczepu bakterii. Pośrednio – antygeny i związki pochodzące z diety mogą kształtować mikrobiotę jelitową, wpływając na metabolizm gospodarza i jego układ odpornościowy (Zmora i in., 2019). Mikrobiota bierze również udział w procesach metabolicznych, których produktami są zarówno neurotransmitery lub ich prekursorzy (serotonina, GABA, tryptofan, noradrenalina), jak i krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (dalej: SCFAs) (Ancona i in., 2021; Dinan i Cryan, 2015; Margolis i in., 2021). SCFAs wpływają na różnicowanie i dojrzewanie komórek krypt, jak również poprawiają funkcjonowanie metabolizmu glukozy i lipidów. Wpływają one na oś mikrobiota–jelito–mózg poprzez bezpośrednie efekty humoralne, pośrednie szlaki hormonalne i immunologiczne oraz szlaki neuronalne (Dalile i in., 2019). Inną grupą związków wpływających na tę oś są polifenole, których odpowiednia podaż pozwala na zachowanie równowagi mikrobiologicznej jelit poprzez stymulację wzrostu pożytecznych bakterii oraz hamowanie rozwoju bakterii patogennych. W ten sposób zmienia się skład mikrobioty i dochodzi do wydzielania korzystnych związków neuroaktywnych przez bakterię (Dueñas i in., 2015). Wymienione powyżej mechanizmy wpływu bakterii jelitowych na nasz organizm obrazują, jak dużą rolę ogrywa mikrobiota i jakie mogą być konsekwencje w przypadku zaburzenia jej składu i funkcjonowania, czyli dysbiozy. Na zaburzenia składu bakterii jelitowych wpływają czynniki środowiskowe, takie jak zanieczyszczenie powietrza, dieta, przyjmowane leki (np. IPP czy antybiotyki) oraz probiotyki (Cheung i in., 2019; Yap i in., 2021). Związki pomiędzy dysbiozą a zaburzeniami psychiatrycznymi wykazano na szerokiej grupie chorób, takich jak: schizofrenia, zaburzenia depresyjne, zaburzenia ze spektrum autyzmu i afektywne.



Rycina 1. Składowe diety oddziałujące na oś mikrobiota–jelito–mózg.

3. Witaminy

Jednym z bardzo ważnych elementów zbilansowanej diety jest dostarczanie organizmowi odpowiedniej ilości wszystkich witamin. Jedną z nich jest B12 i współdziałający z nią kwas foliowy, które biorą udział w metabolizmie metioniny. W przypadku ich niedoboru dochodzi do wzrostu stężenia homocysteiny w organizmie. Dodatkowo S-acetylmetyonina (dalej: SAM), której prekursorem jest metionina powstająca z homocysteiny, bierze udział w metabolizmie neurotransmiterów poprzez metylację innych przekazywaczy, takich jak serotonina lub dopamina. Co ważne, w przypadku obu tych zaburzeń znaleziono powiązania z depresją (Mikkelsen i in., 2016; Mostafa i in., 2021). Dodatkowo suplementacja witaminy B12 i kwasu foliowego oraz ich wysokie stężenie we krwi, wpływające na obniżenie stężenia homocysteiny, mogą mieć działanie neuroprotektoryjne, zmniejszające ryzyko zachorowania na chorobę Alzheimera (Hersi i in., 2017).

Inne witaminy, takie jak E lub C, mają właściwości antyoksydacyjne. Dzięki temu zmniejszają poziom stresu oksydacyjnego, który uszkadza tkanki przez reaktywne formy tlenu i wolne rodniki, co prowadzi do śmierci komórek. Dzięki suplementacji witaminy E możliwe jest obniżenie stężenia utlenionego glutationu w organizmie (Bošković i in., 2016). Ma to działanie ochronne szczególnie dla ośrodkowego układu nerwowego, gdyż OUN posiada słabe właściwości antyoksydacyjne i wysoką wrażliwość na stres oksydacyjny, m.in. ze względu na wysoką zawartość niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (Dumitrescu

i in., 2018; Rummel i Butterfield, 2022). Dodatkowo niedobory witaminy E mogą prowadzić do zwiększonej aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (Terada i in., 2011).

4. Mikro- i makroelementy

Mikroelementem wpływającym na receptor N-metylo-D-asparaginowy (dalej: NMDA) jest cynk, inhibitor tego receptora. Warto zaznaczyć, że zarówno kompetencyjne, jak i niekompetencyjne inhibitory receptorów NMDA mogą mieć właściwości antydepresyjne (Serafini i in., 2013).

Z kolei selen w naszym organizmie znajduje się w mających właściwości antyoksydacyjne selenoproteinach. Związki te mogą grać znaczącą rolę regulującą przewodnictwo GABA-ergiczne, a dodatkowo – wpływać na wydzielanie serotoniny i dopaminy (Solovyev, 2015).

Innym ważnym dla prawidłowego funkcjonowania naszego organizmu mikroelementem jest żelazo. Poprzez udział w metabolizmie neurotransmiterów – jako kofaktor m.in. hydroksylazy tyrozyny i hydroksylazy tryptofanu – powoduje powstanie serotoniny, dopaminy i noradrenaliny. Pierwiastek ten bierze również udział w syntezie melatoniny. W ten sposób wpływa on na pracę mózgu i funkcje poznawcze (Beard, 2003; Chang, 2019). Braki żelaza mogą predysponować do rozwoju chorób neuropoznawczych, takich jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, choroba Creutzfeldta-Jakoba, jak i innych zaburzeń psychicznych (Singh i in., 2014).

Z kolei makroelementem ważnym dla prawidłowego funkcjonowania mózgu jest magnez, antagonistą receptora glutaminianu NMDA. Pierwiastek ten reguluje zależność napięciową receptora NMDA poprzez blokowanie w nim kanału wapniowego. Hipomagnezemia może więc teoretycznie zwiększać neurotransmisję glutamatergiczną, gdyż receptor NMDA jest wtedy nadmiernie aktywowany przez Ca, co może skutkować zwiększonym stresem oksydacyjnym i śmiercią komórek neuronalnych. Z drugiej strony obniżona aktywność tego receptora może skutkować zaburzeniami poznawczymi (Wang i in., 2018). Magnez wpływa również na działanie układu hormonalnego, oddziałując na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza. Wykazano zdolność magnezu do zmniejszania uwalniania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co zapobiega hiperaktywacji osi HPA, która jest silnie związana z rozwojem depresji (Schutten i in., 2021). Obecnie prowadzone są również badania na temat wpływu magnezu na poziom neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF). Jest to substancja, która może mieć duże powiązania z rozwojem depresji poprzez wpływ na neurotransmisję i neurplastyczność. W ten sposób byłby to inny pośredni mechanizm wpływu magnezu na prawidłowe funkcjonowanie mózgu (Afsharfar i in., 2021; Yang i in., 2020).

Podsumowanie nutraceutyków oddziałujących na receptor NMDA przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Nutraceutyki wpływające na receptor N-metylo-D-asparaginianu (NMDA).

Substancja	wpływ na receptor NMDA	efekt działania
cynk	wiąże się z jego podjednostkami i blokuje kanał lub zmniejsza prawdopodobieństwo jego otwarcia	antagonistyczny
magnez	reguluje zależność napięciową poprzez blokowanie kanału wapniowego	antagonistyczny
N-acetylocysteina	powstający z niej glutation moduluje aktywność receptora poprzez przyłączanie do niego glutaminianu	agonistyczny

5. Inne

Innym elementem diety mogącym mieć związek z zaburzeniami psychicznymi są kwasy omega-3 i omega-6. Kwasy omega-3 mają właściwości przeciwzapalne oraz modulują szlaki neuroendokrynne. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (dalej: WNKT) powodują zmiany w stężeniu i funkcjonowaniu receptorów serotoninowych. Ich zmniejszone stężenie i równocześnie zwiększone stężenie kwasów omega-6 jest związane ze wzrostem stężenia IL-6 i TNF-alfa (Bazinet i Layé, 2014; Kiecolt-Glaser i in., 2007; Maes i in., 2000). Dodatkowo zaburzenie metabolizmu WNKT może powodować zaburzenie budowy błon komórkowych i funkcji fosfolipidów. Wpływa to na pracę między innymi komórek układu nerwowego, co zostało podjęte w błonowej hipotezie schizofrenii (Horrobin i in., 1994).

Inną interwencją żywieniową mogącą wpływać na objawy chorób psychiatrycznych jest podawanie N-acetylocysteiny, która wpływa na zwiększenie poziomu glutationu we krwi (Farokhnia i in., 2013). Glutathion bierze udział w modulowaniu aktywności receptora NMDA poprzez przyłączanie do niego glutaminianu. Jego braki mogą zaburzać przewodnictwo glutaminergiczne zależne od receptora NMDA, co skutkuje m.in. objawami pozytywnymi, jak i negatywnymi oraz deficytami poznawczymi w schizofrenii (Dean i in., 2011).

Kolejnym elementem diety mogącym wpływać na pracę mózgu jest podawanie koenzymu Q10. CoQ10 jest zaangażowany w bioenergetykę komórki, a regulacja tego procesu może naprawiać nieprawidłowości w tym zakresie, które pojawiają się w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Dodatkowo substancja ta posiada właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne (Cataldo i in., 2010; Forester i in., 2012).

6. Dieta śródziemnomorska i inne

Jak opisano w rozdziale *Diety specjalne i znaczenie odżywiania w psychiatrii*, dieta śródziemnomorska zawiera duże ilości antyoksydantów. Substancje te mają właściwości przeciwzapalne, co zmniejsza poziom stanu zapalnego w organizmie i może się przyczyniać do atenuacji objawów depresji (Raison i in., 2006). Co więcej, zawarte w warzywach i owocach antyoksydanty pozytywnie wpływają na poziom tryptofanu poprzez ochronę przed utlenieniem kofaktora 5-hydroksylazy tryptofanu. Jest to enzym, który powoduje powstanie prekursora serotoniny oraz aktywności indoloaminy 2,3-dioksygenazy, metabolizującej tryptofan do nieaktywnych metabolitów. Stanowi to częściowo podstawę działania przeciwdepresyjnego diety stosowanej w basenie Morza Śródziemnego (Strasser i in., 2016). Udowodniono również, że zwiększone przyjęcie błonnika w diecie powoduje modyfikację struktury mikrobioty człowieka w kierunku *Bacterioidetes*, które charakteryzuje zwiększona produkcja SCFAs (Thorburn i in., 2014). Dodatkowo dieta śródziemnomorska zawiera duże ilości nienasyconych kwasów tłuszczowych, których właściwości opisano wcześniej w tym rozdziale.

7. Podsumowanie

Reasumując, zakres interwencji żywieniowych oraz suplementacji substancji, które mają znaczenie dla prawidłowej pracy mózgu, jest niezwykle szeroki. W toku jest wciąż wiele badań, które na przestrzeni przyszłych lat pozwolą nam na lepsze zrozumienie powiązań i dokładnych mechanizmów w tym zakresie. Do tej pory poznane zależności obejmują wpływ odżywiania na oś mózgowo-jelitową oraz charakterystyczne oddziaływania poszczególnych substancji, takich jak witaminy, WNKT, CoQ10, mikro- i makroelementy. Wpływają one na metabolizm neuroprzekaźników, mają właściwości przeciwzapalne i immunomodulujące. Niektóre z nich są antyoksydantami lub wpływają na układ hormonalny poprzez oś

podwzgórze–przysadka–nadnercza. Niewykluczone, że w przyszłości, dzięki dokładnie poznanym mechanizmom działania interwencji żywieniowych i poszczególnych składników pożywienia, możliwe będzie uzupełniające leczenie chorób psychiatrycznych poprzez zmianę diety lub suplementację nutraceutyków.

Bibliografia

- Afsharfar M., Shahraki M., Shakiba M., Asbaghi O., Dashipour A. 2021. The effects of magnesium supplementation on serum level of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and depression status in patients with depression. *Clinical Nutrition ESPEN* 42, str. 381–386. DOI: [10.1016/j.clnesp.2020.12.022](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.12.022).
- Ancona A., Petito C., Iavarone I., Petito V., Galasso L., Leonetti A., Turchini L., Beella D., Ferrarrese D., Addolorato G., Armuzzi A., Gasbarrini A., Scadaferri F. 2021. The gut–brain axis in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease* 53(3), str. 298–305. DOI: [10.1016/j.dld.2020.11.026](https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.11.026).
- Bazinet R. P., Layé S. 2014. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nature Reviews Neuroscience* 15(12), str. 771–785. DOI: [10.1038/nrn3820](https://doi.org/10.1038/nrn3820).
- Beard J. 2003. Iron Deficiency Alters Brain Development and Functioning. *The Journal of Nutrition* 133(5), str. 1468S–1472S. DOI: [10.1093/jn/133.5.1468S](https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1468S).
- Bošković M., Vovk T., Koprivšek J., Plesničar B.K., Grabnar I. 2016. Vitamin E and essential polyunsaturated fatty acids supplementation in schizophrenia patients treated with haloperidol. *Nutritional Neuroscience* 19(4), str. 156–161. DOI: [10.1179/1476830514Y.0000000139](https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000139).
- Cataldo A.M., McPhie D.L., Lange N.T., Punzell S., Elmiligy S., Ye N., Z., Froimowitz M.P., Hassinger L.C., Menesale E. B., Sargent L.W., Logan D.J., Carpenter A.E., Cohen B.M. 2010. Abnormalities in Mitochondrial Structure in Cells from Patients with Bipolar Disorder. *The American Journal of Pathology* 177(2), str. 575–585. DOI: [10.2353/ajpath.2010.081068](https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.081068).
- Chang Y.Z. (red.) 2019. Brain Iron Metabolism and CNS Diseases. Springer Singapore. DOI: [10.1007/978-981-13-9589-5](https://doi.org/10.1007/978-981-13-9589-5).
- Cheung S.G., Goldenthal A.R., Uhlemann A.C., Mann J.J., Miller J.M., Sublette M.E. 2019. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. *Frontiers in Psychiatry* 10, nr art. 34. DOI: [10.3389/fpsy.2019.00034](https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00034).
- Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. 2019. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 16(8), str. 461–478. DOI: [10.1038/s41575-019-0157-3](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3).
- Dean O., Giorlando F., Berk M. 2011. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 36(2), str. 78–86. DOI: [10.1503/jpn.100057](https://doi.org/10.1503/jpn.100057).
- Dinan T.G., Cryan J.F. 2015. The impact of gut microbiota on brain and behaviour. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 18(6), str. 552–558. DOI: [10.1097/MCO.0000000000000221](https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000221).
- Dueñas M., Cueva C., Muñoz-González I., Jiménez-Girón A., Sánchez-Patán F., Santos-Buelga C., Moreno-Arribas M. V., Bartolomé B. 2015. Studies on modulation of gut microbiota by wine polyphenols: From isolated cultures to omic approaches. *Antioxidants* 4(1), str. 1–21. DOI: [10.3390/antiox4010001](https://doi.org/10.3390/antiox4010001).
- Dumitrescu L., Popescu-Olaru I., Cozma, L. Tulbă D., Hinescu M. E., Ceafalan L. C., Gherghiceanu M., Popescu B.O. 2018. Oxidative Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018, nr art. 2406594, str. 1–12. DOI: [10.1155/2018/2406594](https://doi.org/10.1155/2018/2406594).
- Farokhnia M., Azarkolah A., Adinehfar F., Khodaie-Ardakani M.R., Hosseini S.M.R., Yekehtaz H., Tabrizi M., Rezaei F., Salehi B., Sadeghi S.M.H., Moghadam M., Gharibi F., Mirshafiee O., Akhondzadeh S. 2013. N-Acetylcysteine as an Adjunct to Risperidone for Treatment of Negative Symptoms in Patients With Chronic Schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology* 36(6), str. 185–192. DOI: [10.1097/WNF.0000000000000001](https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000001).
- Forester B.P., Zuo C.S., Ravichandran C., Harper D.G., Du F., Kim S., Cohen B.M., Renshaw P.F. 2012. Coenzyme Q10 Effects on Creatine Kinase Activity and Mood in Geriatric Bipolar Depression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 25(1), str. 43–50. DOI: [10.1177/0891988712436688](https://doi.org/10.1177/0891988712436688).
- Grosso G. 2021. Nutritional Psychiatry: How Diet Affects Brain through Gut Microbiota. *Nutrients* 13(4), nr art. 1282. DOI: [10.3390/nu13041282](https://doi.org/10.3390/nu13041282).

- Hersi M., Irvine B., Gupta P., Gomes J., Birkett N., Krewski D. 2017. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *NeuroToxicology* 61, str. 143–187. DOI: [10.1016/j.neuro.2017.03.006](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.03.006).
- Horrobin D.F., Glen A.I.M., Vaddadi K. 1994. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 13(3), str. 195–207. DOI: [10.1016/0920-9964\(94\)90043-4](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)90043-4).
- Kiecolt-Glaser J.K., Belury M.A., Porter K., Beversdorf D.Q., Lemeshow S., Glaser R. 2007. Depressive Symptoms, omega-6:omega-3 Fatty Acids, and Inflammation in Older Adults. *Psychosomatic Medicine* 69(3), str. 217–224. DOI: [10.1016/0920-9964\(94\)90043-4](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)90043-4).
- Koblinsky N.D., Power K.A., Middleton L., Ferland G., Anderson N.D. 2023. The Role of the Gut Microbiome in Diet and Exercise Effects on Cognition: A Review of the Intervention Literature. *The Journals of Gerontology: Series A* 78(2), str. 195–205. DOI: [10.1093/gerona/glac166](https://doi.org/10.1093/gerona/glac166).
- Maes M., Christophe A., Bosmans E., Lin A., Neels H. 2000. In humans, serum polyunsaturated fatty acid levels predict the response of proinflammatory cytokines to psychologic stress. *Biological Psychiatry* 47(10), str. 910–920. DOI: [10.1016/S0006-3223\(99\)00268-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00268-1).
- Margolis K.G., Cryan J.F., Mayer E.A. 2021. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology* 160(5), str. 1486–1501. DOI: [10.1053/j.gastro.2020.10.066](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066).
- Mikkelsen K., Stojanovska L., Apostolopoulos V. 2016. The Effects of Vitamin B in Depression. *Current Medicinal Chemistry* 23(38), str. 4317–4337. DOI: [10.2174/0929867323666160920110810](https://doi.org/10.2174/0929867323666160920110810).
- Mostafa M., Hassan W., Helal S., Osman K., Khalifa H., Abdelhameed Z., Abdel Rahman A. 2021. Determination of folic acid and vitamin B12 serum levels in patients with major depressive disorder in Upper Egypt population: a case–control study. *Journal of Current Medical Research and Practice* 6(2), str. 122–127. DOI: [10.4103/JCMRP.JCMRP_59_20](https://doi.org/10.4103/JCMRP.JCMRP_59_20).
- Raison C.L., Capuron L., Miller A.H. 2006. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology* 27(1), str. 24–31. DOI: [10.1016/j.it.2005.11.006](https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006).
- Rummel N.G., Butterfield D.A. 2022. Altered Metabolism in Alzheimer Disease Brain: Role of Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling* 36(16–18), str. 1289–1305. DOI: [10.1089/ars.2021.0177](https://doi.org/10.1089/ars.2021.0177).
- Schutten J.C., Joris P.J., Minović I., Pos, A., Beek A.P., Borst M.H., Mensink R.P., Bakker S.J.L. 2021. Long-term magnesium supplementation improves glucocorticoid metabolism: A post-hoc analysis of an intervention trial. *Clinical Endocrinology* 94(2), str. 150–157. DOI: [10.1111/cen.14350](https://doi.org/10.1111/cen.14350).
- Serafini G., Pompili M., Innamorati M., Dwivedi Y., Brahmachari G., Girardi P. 2013. Pharmacological Properties of Glutamatergic Drugs Targeting NMDA Receptors and their Application in Major Depression. *Current Pharmaceutical Design* 19(10), str. 1898–1922. DOI: [10.2174/13816128113199990293](https://doi.org/10.2174/13816128113199990293).
- Singh N., Halder S., Tripathi A.K., Horback K., Wong J., Sharma D., Beserra A., Suda S., Anbalagan C., Dev S., Mukhopadhyay C.K., Singh A. 2014. Brain Iron Homeostasis: From Molecular Mechanisms To Clinical Significance and Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling* 20(8), str. 1324–1363. DOI: [10.1089/ars.2012.4931](https://doi.org/10.1089/ars.2012.4931).
- Solov'yev N.D. 2015. Importance of selenium and selenoprotein for brain function: From antioxidant protection to neuronal signalling. *Journal of Inorganic Biochemistry* 153, str. 1–12. DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2015.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.09.003).
- Strasser B., Gostner J.M., Fuchs D. 2016. Mood, food, and cognition. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 19(1), str. 55–61. DOI: [10.1097/MCO.0000000000000237](https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000237).
- Terada Y., Okura Y., Kikusui T., Takenaka A. 2011. Dietary Vitamin E Deficiency Increases Anxiety-Like Behavior in Juvenile and Adult Rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 75(10), str. 1894–1899. DOI: [10.1271/bbb.110190](https://doi.org/10.1271/bbb.110190).
- Thorburn A.N., Macia L., Mackay C.R. 2014. Diet, metabolites, and “western-lifestyle” inflammatory diseases. *Immunity* 40(6), str. 833–842. DOI: [10.1016/j.immuni.2014.05.014](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.05.014).
- Wang J., Um P., Dickerman B., Liu J. 2018. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. *Nutrients* 10(5), nr art. 584. DOI: [10.3390/nu10050584](https://doi.org/10.3390/nu10050584).
- Yang, T., Nie Z., Shu H., Kuang Y., Chen X., Cheng J., Yu S., Liu H. 2020. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 14, nr art. 82. DOI: [10.3389/fncel.2020.00082](https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00082).

- Yap C.X., Henders A.K., Alvares G.A., Wood D.L.A., Krause L., Tyson G.W., Restuadi R., Wallace L., McLaren T., Hansell N.K., Cleary D., Grove R., Hafekost C., Harun A., Holdsworth H., Jellett R., Khan F., Lawson L.P., Leslie J., Gratten J. 2021. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. *Cell* 184(24), str. 5916–5931.e17. DOI: [10.1016/j.cell.2021.10.015](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.015).
- Zmora N., Suez J., Elinav E. 2019. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 16(1), str. 35–56. DOI: [10.1038/s41575-018-0061-2](https://doi.org/10.1038/s41575-018-0061-2).

