

Amadea Zupan¹

Depresija in prehrana

Depression and Nutrition

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: depresija, prehrana, makrohranila, mikrohranila, čustveno prenajedanje, nevrnske nagrajevalne mreže

Za depresivnimi motnjami trpi že več kot 280 milijonov svetovnega prebivalstva, obenem pa so v porastu tudi nezdravi vzorci prehranjevanja. Raziskave zadnjih let, ki preučujejo povezavo med prehrano in depresijo, odpirajo nove možnosti za preprečevanje in zdravljenje depresivnih motenj. Zdravi vzorci prehranjevanja, ki temeljijo na visokem vnosu sadja in zelenjave, rib in polnozrnatih izdelkov, so obratno povezani s tveganjem za depresijo, nezdravi/zahodni vzorci prehranjevanja, ki temeljijo na visokem vnosu rdečega in/ali predelane mesa, predelanih zrn, sladkarij in mlečnih izdelkov z visoko vsebnostjo maščob, pa so pozitivno povezani s tveganjem za depresijo. Mikrohranila, ki so se izkazala kot pomembna za najboljše duševno zdravje, so folna kislina, vitamina B6 in B12, vitamin D, cink, selen, magnezij in železo. Za ustrezno delovanje dopaminergičnih in serotonergičnih živčnih prenašalcev in posledično zmanjšanje simptomov depresije in tesnobe so pomembne tudi nenasičene maščobne kisline ter aminokislina triptofan, tirozin, histidin, fenilalanin, holin in glutaminska kislina. Depresivne motnje so povezane tudi s spremembami v črevesnih mikroorganizmih prek vnetja, oksidativnega stresa in nevroplastičnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: depression, diet, macronutrients, micronutrients, emotional overeating, neural reward networks

More than 280 million people worldwide suffer from depressive disorders, and at the same time, unhealthy eating patterns are on the rise. Research in recent years examining the link between diet and depression opens up new possibilities for the prevention and treatment of depressive disorders. Healthy eating patterns based on a high intake of fruits and vegetables, fish and whole grains are inversely associated with a risk of depression, while unhealthy/western eating patterns based on a high intake of red and/or processed meat, refined grains, sweets and dairy products with a high fat content are positively associated with a risk of depression. The micronutrients that have been shown to be important for optimal mental health are folic acid, vitamins B6 and B12, vitamin D, zinc, selenium, magnesium and iron. Unsaturated fatty acids and the amino acids tryptophan, tyrosine, histidine, phenylalanine, choline and glutamic acid are also important for the proper functioning of dopaminergic and serotonergic neurotransmitters and the consequent reduction of symptoms of depression and anxiety. Depressive disorders are also associated with changes in intestinal microorganisms through inflammation, oxidative stress, and neuroplasticity.

¹ Amadea Zupan, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; amadea.zupan@gmail.com

UVOD

Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije več kot 280 milijonov svetovnega prebivalstva trpi za veliko depresivno motnjo oz. depresijo. Zanj so značilni pogosti občutki žalosti in brezupa ter/ali izguba zanimanja za dejavnosti, v katerih so ti posamezniki včasih uživali. Po klasifikaciji DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition) mora biti za diagnozo prisotnih vsaj pet kriterijev v obdobju dveh tednov, med katerimi mora biti vsaj eden od zgoraj navedenih, poleg tega pa se lahko pojavlja tudi značilna izguba ali povečanje telesne teže, povečanje ali zmanjšanje teka, upočasnitev misli in zmanjšanje fizičnega gibanja, utrujenost ali izguba energije, občutek ničvrednosti, prekomerne ali neprimerne krivde, zmanjšana sposobnost razmišljanja, zbraniosti ali neodločnost, ponavljajoče se misli o smrti, samomorilne misli brez točno določenega načrta, poskus samomora ali načrt za samomor (1, 2). Pogosto se pri razumevanju in razlagi depresije uporablja bio-psiho-socialni model, ki vključuje in poudarja medsebojno delovanje vseh pomembnih bioloških, psiholoških in socialnih dejavnikov, ki lahko prispevajo k razvoju in vzdrževanju depresije. Psihološki dejavniki, ki vplivajo na depresijo, vključujejo značilne negativne vzorce razmišljanja, pomanjkanje sposobnosti spoprijemanja, težave pri presoji in oslABLJENO čustveno inteligenco (težave s sposobnostjo zaznavanja, razumevanja in izražanja čustev). S psihološkimi dejavniki se lahko do določene mere prepletajo tudi biološki, kot so spol, starost, bolezni, vnetja, prehrana in z njo povezan mikrobiom, določene genetsko pogojene osebnostne značilnosti, epigenetika itd., in socialni dejavniki, kot so načini spoprijemanja s stresnimi stanji, ki se jih posameznik priučil od oseb v svojem socialnem okolju, socialno-ekonomski položaj, družbeno-politične razmere, socialna podpora in socialna diskriminacija (npr.

homofobija, seksizem, rasizem) (3, 4). Depresija zaradi velike razširjenosti in dolgotrajnosti povzroča veliko gospodarsko, osebno in zdravstveno breme (2). Pri mladostnikih je samomor kot posledica velike depresivne motnje drugi najpogostejši razlog smrti (1, 5). Preprečevanje in obvladovanje depresije je zato svetovna prioriteta javnega zdravja.

Najpogostejša in najučinkovitejša pristopa za zdravljenje depresije sta psihoterapevtska obravnava, kjer prevladuje vedenjsko-spoznadni pristop, in/ali jemanje antidepresivov (6). Pri mladostnikih se lahko tako pri psihoterapevtski obravnavi kot tudi pri farmakološkem zdravljenju pojavi do 50-% neodzivnost na zgoraj omenjena pristopa ali pa se jim depresivna obdobja znova ponovijo, zato je pomembno področje javnozdravstvenega ukrepanja preprečevanje pojavnosti depresije (7–9).

Eden izmed možnih drugačnih pristopov je tudi nutritivni. Številne raziskave so namreč potrdile, da se depresija pozitivno povezuje z nezdravimi vzorci prehranjevanja, hkrati pa obstaja pozitivna povezava med zdravim načinom prehranjevanja in izboljšanjem depresivnih motenj brez priložne psihoterapije ali farmakološke obravnave (10–14). Vseeno pa večina raziskav ni nadzorovala ostalih dejavnikov, ki se prav tako povezujejo z depresijo, kot so npr. socialno-ekonomski položaj, socialna izključenost ter kultura in starost, zato jih moramo tolmačiti previdno.

ODNOS DO HRANE IN DEPRESIJA

V zadnjih letih smo pričali porastu nezdravega načina prehranjevanja, hkrati pa močno narašča delež ljudi, ki trpijo za depresivnimi motnjami (4). Dokazi iz različnih kliničnih preskušanj in epidemioloških raziskav kažejo, da lahko zdrav način prehranjevanja zmanjša simptome depresije in tveganje za njo (4, 12, 15–21). Številne raziskave potrjujejo povezavo med vzorci prehra-

njevanja, vnetjem, oksidativnim stresom, možgansko plastičnostjo in pojavnostjo depresije (22).

Depresivne motnje lahko spodbujajo nezdrave vzorce prehranjevanja (4). Pojavi se lahko izguba teka in posledično izgubljanje telesne teže ali pa povečan tek in zato pridobivanje na teži. Čustveno prenašanje je opredeljeno kot težnja k prehranjevanju kot odziv na negativna čustva, kot so npr. depresija, stres in tesnoba (23). Navadno gre za vnos visokokalorične in okusne hrane. Možni vzroki za čustveno prehranjevanje so strogo prehransko omejevanje, slaba interoceptivna zavest, nezmožnost ubeseditve ali prepoznavne čustev pri sebi ali pri drugih ljudeh (aleksitimija), moteno uravnavanje čustev in neustrezno delovanje stresne osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, neustrezno starševstvo (izvajanje psihološkega nadzora in vzbuja-nje krivde, ko otrok v čem ni uspešen) ali depresivni občutki v povezavi z genetsko občutljivostjo (24). Nenormalen porast teka je eden od kriterijev za diagnozo atipične depresije (25–27). Konttinen in sodelavci so ugotovili, da je čustveno prehranjevanje pomemben vedenjski mehanizem, povezan tako z depresijo kot tudi z debelostjo (23).

Po drugi strani se lahko pri depresiji pojavi tudi izguba teka in posledično telesne teže. Nekateri raziskovalci to pojasnjujejo s pojavom anhedonije, ki je značilen simptom pri depresivnih motnjah. Gre za zmanjšano sposobnost doživljanja užitka in zmanjšano občutljivost na nagrajevalne dražljaje, kot je npr. okusna hrana, kar lahko vodi do zmanjšane teka (28). Anhedonija naj bi bila prisotna pri veliki depresivni motnji, vendar pa naj bi se pojavljala tudi pri shizofreniji, pri osebah, ki so nagnjene k uživanju raznih snovi in k tveganim vedenjem, pri Parkinsonovi bolezni in prenašanju (29–34). Za pojavnost le-te pa naj bi bili odgovorni tako geni kot tudi dejavniki okolja (35).

NEVROBIOLOŠKO OZADJE DEPRESIJE

Za občutenje hedonije oz. drugega prijetnega čustva je pomembna sposobnost zaznave morebitno nagrajevalnega dražljaja, ocene hedonično pomembnega dražljaja in izražanja čustva. V to pa sta vključena dva pomembna sistema (35).

Ventralni sistem vključuje inzulo, amigdalno, ventralni striatum in ventralna področja prednjega (anteriornega) cingulata girusa in prefrontalne skorje. Ta sistem naj bi bil ključen pri prepoznavi čustvenega pomena okoljskih dražljajev in odzivu na ta čustva s proizvodnjo afektivnih stanj. Prav tako naj bi samodejno uravnaval in posredoval avtonomne odzive na čustvene dražljaje iz okolja, ki spremljajo afektivna stanja. Dorzalni sistem zajema hipokampus in dorzalna področja anteriornega cingulata girusa in prefrontalne skorje. Ta naj bi se bolj povezoval z izvršilnimi funkcijami, kot sta npr. načrtovanje in izbira pozornost, in bil zato vključen v uravnavanje neavtonomnih in miselno napornejših afektivnih stanj (35).

Pri nevrobiološkem ozadju nagrajevalnih mrež so ključne dopaminergične mezolimbicne poti. Te izvirajo v ventralnem tegmentalnem področju (angl. *ventral tegmental area*, VTA) in projicirajo v ventralni striatum (zlasti nukleus akumbens (NA), strio terminalis, hipokampus in amigdalo) (36). V glavnino (60 %) teh poti je vključen dopamin (aktivacija VTA ima za posledico sproščanje dopamina iz NA), prisotni pa so tudi drugi živčni prenašalci, kot sta γ -aminobutanojska kislina (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) in glutamat (37). NA prejema aferentne signale tudi iz ostalih področij, ki so vključena v čustva (amigdala, orbitofrontalna skorja in srednja (medialna) prefrontalna skorja medialnih možganov), iz motoričnih področij (kot sta dorzalni kavdat in globus palidus), iz področij možganskega debla (npr. VTA) in iz področij, ki so vključena v spomin (npr.

hipokampus), iz njega pa vodijo eferentne poti nazaj v VTA, ventralni palidum, cingulatno in medialno prefrontalno skorjo, talamus, hipotalamus in amigdalo (35). NA tako povezuje številne signale tako iz skorje kot tudi iz limbičnih predelov možganov (38). NA, ventralni kavdat in ventralni putamen kažejo povečano aktivnost in slednja dva tudi povečano izločanje dopamina pri npr. denarni nagradi, prijetni glasbi, privlačnih obrazih in pri zaužitju kokaina (39–43). NA vsebuje dva različna tipa živčnih celic, ki izražajo dopaminske (D) 1 ali D2 receptorje. Aktivacija D1-receptorjev spodbuja nagrajevanje in hkrati povečuje odpornost na depresijo, zaviranje D1 pa povečuje občutljivost za anhedonične dražljaje. Nasprotno pa povečanje aktivnosti D2-receptorjev povečuje ranljivost za socialno izogibanje (44).

Orbitofrontalna skorja ima pomembno vlogo v nagrajevalnih mrežah. Povezuje senzorične informacije, uravnava avtonomne odzive in je ključna pri procesih predvidevanja, učenja, nagrajevanja in odločanja za čustvena in druga vedenja. Vključena je tudi v subjektivno ovrednotenje dražljaja kot nagrajevalnega (45). Tesno se povezuje s številnimi zgoraj omenjenimi središči, ki so vključena v predelovanje čustev (35). Medialna prefrontalna skorja, ki se tesno povezuje z orbitofrontalno skorjo, skupaj z VTA in NA tvori »mezokortikolimbično nagrajevalno mrežje« (46).

Pomembne strukture v procesu nagrajevanja možganov so tudi inzula, anteriorna cingulatna skorja in amigdala. Slednja igra ključno vlogo pri pripisovanju čustvenega pomena dražljajem iz okolja (47). Izdatneje se odziva na dražljaje, ki jim pripišemo negativno vrednost, in ima ključno vlogo pri strahu in tesnobi (48, 49). Anteriorna cingulatna skorja je vključena v prepoznavo in obdelavo interoceptivnih ali eksteroceptivnih čustvenih signalov in v odziv nanje (50). Inzula se aktivira pri morebitno stresnih spoznavnih ali interoceptivnih senzoričnih dražljajih. Tako npr.

spomin na žalosten dogodek poveča njeno aktivnost (51, 52).

Pomembno vlogo pri sistemu nagrajevanja naj bi imela tudi stranska (lateralna) habenula. Ta ima dopaminergične povezave s črno snovjo (kompaktnim delom) in VTA, hkrati pa prek serotonina projicira tudi na mediana in dorzalna jedra rafe (53). Lateralna habenula zaviralno vpliva na dopaminergične živčne celice, okvare le-te se zato odražajo z višjo ravno dopamina v skorji in striatnem področju (54, 55).

Ključni v sistemu nagrajevanja možganov so tudi živčni prenašalci. Med pomembnejšimi je dopamin. Raziskave pozitronske emisijske tomografije so pokazale, da nagrajevalni dražljaji povzročijo sproščanje dopamina v NA striatuma (46). Ta se je tako npr. sproščal pri poskusnih živalih med hranjenjem, uživanjem drog in spolnim vedenjem (35, 56). Ključen naj bi bil prenos dopamina znotraj mezokortikolimbične nevronske mreže, ki zajema izločanje dopamina iz črne snovi in VTA medialnih možganov do NA, amigdale, ventralnega paliduma in prefrontalne skorje (57). Dopamin je ključen v motivacijskem vedenju. Prav tako pa naj bi bil pomemben za odkrivanje morebitnih nagrajevalnih dražljajev, kot tudi odvratnih dražljajev (zmanjša se hitrost sprožitve dopaminergičnih živčnih celic) (35). Prav tako naj bi tudi spodbujal učenje nagrajevanja in izbiro nagrad. Tako se npr. dopaminergične živčne celice hitreje sprožijo pri nepredvidenih rezultatih nagrad v primerjavi s pričakovanimi (46, 58).

Kljub temu da NA zajema 60 % dopaminergičnih živčnih celic, pa so pomembne tudi živčne celice, ki izločajo glutamat (15 %), in tiste, ki izločajo živčni prenašalec GABA (25 %) (59). Glutamat tako npr. projicira iz frontalne skorje in hipokampus v VTA in NA (46).

Pomembno vlogo imajo še opioidni receptorji v NA. Opioidi so skupaj s serotoninom pomembni pri konzumativnem užitku (46). Tako se npr. ob hkratnem vnosu

opioida dva- do trikrat poveča hedonična izkušnja pri uživanju saharoze (60). Opioidni sistem naj bi bil vključen tudi v posredovanje spodbudne motivacije in učenje preko μ - in δ -opioidnih receptorjev v NA (61). Antagonisti opioidnih receptorjev zmanjšajo nagrajevalno vedenje in zavirajo sproščanje dopamina (35).

V sistemu nagrajevanja je pomemben živčni prenašalec tudi glutamat. Ta se iz glutaminičnih živčnih celic iz različnih področij možganov veže na N-metil-D-aspartatne (NMDA) receptorje v NA. Aktivacija NMDA-receptorjev je vključena v skrajšanje odzivnega časa pri odzivih na nagrajevalne dražljaje (62). Pomembno vlogo pa naj bi imela tudi acetilholin in holecistokinin, saj uravnava sproščanje dopamina in glutamata (63, 64).

Serotonin se v procesih nagrajevanja projicira iz jedra rafe v številna področja skorje in področja pod njo. Imel naj bi predvsem vlogo uravnavanja, saj vpliva na sproščanje opioidov in dopamina preko vezave na različne receptorje, kot so 5-hidroksitriptaminski (5-HT) 1A, 5-HT_{2A} in serotoninški prenašalec (angl. *5-hydroxytryptamine transporter*, 5-HTT) (65). Serotonin naj bi bil povezan tako s konzumnim užitkom kot tudi s pričakovanjem nagrade. Ob zaviranju ponovnega prevzema serotonina v presinaptično živčno celico se zviša prag za nagrado, ki vzbudi možgane, in se zmanjša hitrost sprožitve dopaminskih živčnih celic v VTA (35, 66, 67). Pri posameznikih z veliko depresivno motnjo se je pokazalo pomembno zmanjšanje 5-HTT v striatumu in medialnih možganih (68). Prav tako zavora sinteze serotonina ali sproščanja glutamata povzroči delne okvare v poskusih nagrajevanja (69).

Pri anhedoniji, ki je eden izmed simptomov depresije po DSM-V, pride na fiziološki ravni do sprememb nevronske mreže, ki sodelujejo pri procesih nagrajevanja možganov. Primarno naj bi se zmanjšala aktivnost živčnih celic v ventralnem stria-

tumu (zlasti v NA), hkrati pa naj bi se sekundarno povečala aktivnost v ventralnem delu prefrontalne skorje (ventromedialna prefrontalna skorja in orbitofrontalna skorja) (35).

Pri posameznikih z veliko depresivno motnjo prihaja do zmanjšanja gostote in prostornine, hkrati pa do povečanja aktivnosti področij, ki so ključna pri prepoznavi tako pozitivnih kot negativnih čustvenih dražljajev in tvorbi čustvenega odziva (cingulatni girus, amigdala, ventrolateralna prefrontalna skorja, ventralni striatum, talamus in inzula). Hkrati se zmanjša aktivnost v področjih, ki zahtevajo spoznavno bolj naporen odziv na čustven dražljaj (dorzolateralni in dorzomedialni del prefrontalne skorje). Pri posameznikih, ki so uspešno ozdravljeni velike depresivne motnje, se vzorec aktivnosti navadno obrne (70, 71).

Metaanaliza, ki je zajela 22 raziskav s 341 bolniki z veliko depresivno motnjo in primerjalno skupino s 367 osebami, je preučevala aktivnost možganov med obdelovanjem nagrajevalnega dražljaja. Pri depresivnih bolnikih se je pokazala zmanjšana aktivnost v subkortikalnih in limbičnih področjih (talamus, putamen, inzula, kavdat, anteriorna cingulatna skorja) in povečala aktivnost v kortikalnih predelih (fuziformni in lingvalni girus, kuneus, deli frontalne skorje) (72).

Pri veliki depresivni motnji naj bi se nefunkcionalno predelovanje nagrajevanja povezovalo z motenimi povezavami med kortikalnimi in subkortikalnimi strukturami (NA naj bi imel zmanjšane in motene povezave s kavdatom, medialno orbitofrontalno skorjo, dorzomedialno prefrontalno skorjo, zgornjim temporalnim girusom, inzulo ter rostralno in dorzalno anteriorno cinglutano skorjo) (73–75). Med obdelavo dražljajev, povezanih z izgubo, se je pri depresivnih osebah povečala povezava ventralnega striatuma s prefrontalnimi področji in z levim kavdatom ter medialnim cingulatnim girusom (76).

Do anhedonije med hranjenjem bi lahko pri depresiji prišlo zaradi zmanjšane občutka nagrade, za kar naj bi bilo odgovorno zmanjšano sproščanje dopamina v lupini NA, ali pa zaradi nenormalne sposobnosti razločevanja spodbujevalne vrednosti, ki jo ima pogojni dražljaj hrane, za kar naj bi bilo odgovorno zmanjšano sproščanje dopamina iz medialne prefrontalne skorje in NA (35).

Amigdala naj bi bila značilno vključena v pojav anhedonije. Tako naj bi se zmanjšana prostornina amigdale odražala v omejenem razponu doživljanja čustev (saj je okrnjeno zaznavanje veljavnosti čustvenih dražljajev), povečana aktivnost amigdale pa v nagnjenosti k zaznavanju bolj negativnih čustev, saj se amigdala na splošno odzove na bolj negativne dražljaje (35).

Raziskave so tudi pokazale pozitivno povezavo med anhedonijo in nižjo presnovo v putamnu, anteroventralnem kavdatu in striatumu ter zmanjšanim odzivu desnega putamna za obrazne izraze sreče. Prav tako je bila ugotovljena povečana aktivnost v ventromedialni prefrontalni skorji pri depresivnih bolnikih z anhedonijo. Ti naj bi si namreč pogosteje prizadevali za vključevanje v vesele trenutke, saj si želijo izboljšati svoje razpoloženje, vendar žal neuspešno (35, 46, 77).

Raziskave kažejo, da lahko stres, prav tako kot depresija, povzroči prekomerno ali zmanjšano prehranjevanje (78). Čustveno prehranjevanje pri depresiji lahko ublaži simptome depresije, vendar je tako olajšanje zgolj prehodno. Pogosto namreč pride do ponavljajočega se tolažilnega prehranjevanja, povečanega tveganja za kompulzivno prehranjevanje, povečanje telesne mase in debelosti ter sobolezenskih dejavnikov (79–81).

Depresivne osebe s povečanim tekom kažejo višje ravni leptina in odpornost na inzulin. Prav tako je pri njih povečana aktivnost v področjih inzule in parahipokampusa. Pri osebah z zmanjšanim tekom

pa je pogosto povišan serumski nočni kortizol. Prav tako lahko pri takih osebah zaznamo zmanjšano aktivnost v ventralnem striatumu (vključno z NA) (82).

MAKRO- IN MIKROHRANILA PRI PREPREČEVANJU IN ZDRAVLJENJU DEPRESIJE

Makro- in mikrohranila, ki jih v telo vnašamo s hrano, imajo pomembno vlogo pri preprečevanju in zdravljenju depresije. Mednarodno združenje za raziskave prehranske psihiatrije (The International Society for Nutritional Psychiatry Research) je priporočilo, naj se prehranska medicina šteje za glavno v psihiatrični praksi, kar podpirajo številne raziskave in programi za promocijo zdravja (4). Kljub temu je treba upoštevati dvosmerno vzročnost. Slaba prehrana s pomanjkanjem makro- in mikrohranil je lahko eden izmed vzrokov ali posledic depresivnih motenj (4, 83).

Metaanaliza 21 raziskav, ki je zajela 117.229 udeležencev različnih starosti iz desetih držav, je ugotovila, da so zdravi vzorci prehranjevanja, ki temeljijo na visokem vnosu sadja in zelenjave, rib in polnozrnatih izdelkov, obratno povezani s tveganjem za depresijo, nezdravi/zahodni vzorci prehranjevanja, ki temeljijo na visokem vnosu rdečega in/ali predelanega mesa, predelanih zrn, sladkarij in mlečnih izdelkov z visoko vsebnostjo maščob, pa so pozitivno povezani s tveganjem za depresijo. Ker je metaanaliza zajela udeležence iz desetih različnih držav, bi lahko razlike v rezultatih delno pripisali tudi drugačnim prehranjevalnim vzorcem, ki so značilni za določeno geografsko območje in kulturo (povezava med zdravimi prehranjevalnimi vzorci in zmanjšanim tveganjem za depresivno motnjo je bila bolj očitna pri udeležencih azijskega porekla). Prav tako ima lahko na rezultate vpliv tudi različna starost preiskovancev (povezava med zdravimi prehranjevalnimi vzorci in zmanjšanim tveganjem za depresivno motnjo je bila npr. bolj značilna pri

starostni skupini, mlajši od 50 let). Med zajetimi raziskavami so tudi razlike v njihovi zasnovi. Tako so bile povezave bolj statistično značilne pri kohortnih raziskavah. So pa v metaanalizi zajeli raziskave, ki so nadzirale in poenotile količino zaužite hrane, tako pri zdravem kot nezdravem vzorcu prehranjevanja, kljub temu pa hrana znotraj prehranjevalnega vzorca med različnimi raziskavami ni bila nikoli popolnoma enaka. Raziskave, zajete v metaanalizi, so se razlikovale tudi glede ostalih dejavnikov, ki so jih v raziskavah nadzirali. Določene so tako npr. nadzorovale socialni položaj, razvade, fizično aktivnost, bolezni, hormonski status, izobrazbo itd., druge pa zgolj spol in starost, zato moramo biti pri tolmačenju metaanalize previdni (84).

Molendijk in sodelavci so z metaanalizo 24 prospektivnih kohortnih raziskav prav tako pokazali pozitivno povezavo med zdravo/sredozemsko prehrano in manjšim tveganjem za pojav depresivnih simptomov (21). Tudi nizek prehranski vnetni indeks (ocenjuje vpliv prehrane na vnetni status posameznika, pri čemer nizka ocena nakazuje na protivnetno zmožnost določene hrane) je bil statistično značilno povezan z nižjo incidenco depresivnih simptomov. V metaanalizi so nadzirali oceno depresije (diagnoza ali samoporočilo), nadzor simptomov depresije na začetku raziskave (da ali ne), geografsko območje, nadzor časovno spremenljivih dejavnikov (kot je npr. pojav sladkorne bolezni). Prav tako so nadzirali starost in spol preiskovancev, incidenco depresije ter metodološko kakovost raziskave. Avtorji metaanalize navajajo tudi nekaj njenih pomanjkljivosti. Večina zajetih raziskav se je namreč posluževala merjenja prehranskih navad z zgolj eno oceno, kar je manj natančno kot z več ocenami. Prav tako so določene raziskave depresijo opredelile z uporabo strukturiranih intervjujev, druge pa z uporabo antidepressivov (različne ravni specifičnosti in občutljivosti). V metaanalizi prav tako niso nadzoro-

vali dejavnikov, kot so kultura, socialno-ekonomski položaj in socialna izključenost, kar bi vse lahko vplivalo na izid metaanalize (21).

Nekatere raziskave kažejo povezavo med uživanjem ogljikovih hidratov z visokim glikemičnim indeksom in pojavnostjo depresije (85). Glikemični indeks je relativna razvrstitev ogljikovih hidratov v živilih glede na hitrost njihove prebave, vsrkanja in presnove ter na hitrost dviga glukoze v krvi in posledično inzulina. Živila z visokim glikemičnim indeksom povzročijo hiter dvig glukoze in inzulina v krvi (86). Načini prehrane, ki vsebujejo velike količine rafiniranih ogljikovih hidratov in sladkorjev, poleg povečanega tveganja za debelost in sladkorno bolezen, negativno vplivajo tudi na psihološko počutje in so v pozitivni povezavi s pojavnostjo simptomov depresije (87). Po drugi strani večje količine vlaknin, ki jih najdemo predvsem v zapletenih ogljikovih hidratih, delujejo varovalno na pojavnost depresije. Raziskave razlagajo povezavo med uživanjem ogljikovih hidratov z visokim glikemičnim indeksom in pojavnostjo depresije z izrazitim nihanjem koncentracije glukoze v krvi, kar pa preko mehanizmov uravnavanja sproži izločanje stresnih hormonov, kot so kortizol, adrenalin, glukagon in rastni hormon (88, 89). Ti hormoni povzročijo spremembe v tesnobi, razdražljivosti in lakoti (90). Poleg tega so opazovalne raziskave, v katerih so sistematično opazovali dejavnik tveganja, tj. krvni sladkor, brez poskusnih stanj, torej brez poskusov spreminjanja, kdo je izpostavljen dejavniku tveganja in kdo ne, pokazale, da je ponavljajoč se nizek krvni sladkor povezan z motnjami razpoloženja (89). Raziskovalci predvidevajo, da je pomemben posrednik med prehrano z visokim glikemičnim indeksom in depresijo vnetni odziv. Ta ima negativen vpliv na zdravje možganov, vključno s spoznavnim upadom in pojavom depresivnih motenj (91). Hiter porast v glukozi namreč sproži tvorbo prostih radikalov, ki

aktivirajo biokemijsko sosledje, katerega posledice so vnetje, nenormalno delovanje notranjega sloja majhnih arterij (endotelijška disfunkcija) in povečana aktivnost simpatičnega živčnega sistema (92, 93).

Mikrohranila sodelujejo v presnovnih poteh, ključnih za razvoj in najboljše delovanje živčnega sistema. Tako lahko neustrezen vnos negativno vpliva na psihološko stanje in s tem poveča tveganje za depresivne motnje. Mikrohranila, ki so se izkazala kot pomembna za najboljše duševno zdravje, so folna kislina, vitamina B6 in B12, vitamin D, cink, selen, magnezij in železo (94). Hranila triptofan, vitamin B6, vitamin B12, folna kislina (folati), tirozin, histidin, fenilalanin, holin in glutaminska kislina so potrebna za proizvodnjo živčnih prenašalcev, kot so serotonin, noradrenalin in dopamin. Ti pa so ključni pri uravnavanju razpoloženja, teka in mišljenja (95). Za ustrezno delovanje dopaminergičnih in serotonergičnih živčnih prenašalcev in posledično zmanjšanja simptomov depresije in tesnobe so pomembne tudi nenasičene maščobne kisline, vključno z mononenasičenimi (avokado, olive, arašidi, sončnično olje) in polinenasičenimi viri (omega-3 v lanenih, bučnih semenih in ribah ter omega-6 v svetlinovem, boragovem olju, sončničnih semenih, sezamu, orehih itd.) (96).

Makro- in mikrohranila v prehrani imajo tudi posreden vpliv na pojavnost depresije preko črevesnega mikrobioma (91). Številne raziskave so potrdile, da so depresivne motnje povezane s spremembami v črevesnih mikroorganizmih (97). Ti naj bi vplivali na vnetje, oksidativni stres in nevroplastičnost, kar lahko vodi do duševnih težav (98–101). Sudo in sodelavci so pokazali, da miši s pomanjkanjem mikroorganizmov v črevesju kažejo prekomeren stresni odziv in nižje ravni nevtrofičnih dejavnikov (ti uravnavajo tvorbo in plastično preoblikovanje nevronskih mrež) in serotoninških receptorjev v skorji in hipo-

kampusu možganov (102). Prav tako je bilo ugotovljeno, da stresna aktivacija osi hipotalamus–hipofiza–nadledvična žleza uravnava mikrobnost sestavo pri podganah (103). Stres povzroča povečano prepustnost črevesja, kar bakterijam in bakterijskim antigenom omogoča, da prečkajo epitelno pregrado in aktivirajo imunski odziv sluznice, kar posledično spremeni sestavo mikrobioma in vodi do povečanega stresnega odziva (104).

PREHRANA MATERE V NOSEČNOSTI IN ČUSTVENO- VEDENJSKE TEŽAVE OTROK

Nekatere raziskave nakazujejo, da je za razvoj motenj uravnavanja čustev in vedenja v otroštvu pomembno že obdobje pred rojstvom (105). Slaba prehrana matere v času nosečnosti in neustrezna prehrana otroka v zgodnjem življenju lahko namreč negativno vplivata na čustveno-vedenjski razvoj otroka in prispevata k večji verjetnosti za pojav depresivnih motenj v kasnejših obdobjih (13, 106–108).

Kohortna raziskava, ki je zajela 7.814 parov mati-otrok, je preučevala povezavo med simptomi depresije pri materi in nezdravo prehrano (ocenjeno med nosečnostjo in poporodnim obdobjem) v zvezi z motnjami uravnavanja čustev in vedenja otrok v starosti dveh, štirih in sedmih let. Nezdrava prehrana matere tako v nosečnosti kot v obdobju po rojstvu je bila pozitivno povezana s simptomi predrojstvene depresije pri materi in z večjimi motnjami uravnavanja čustev in vedenja otrok do starosti sedem let. Večje motnje uravnavajna čustev in vedenja otrok so se prav tako neodvisno pozitivno povezovale z nezdravo prehrano matere in večjimi simptomi depresije pri materi. V raziskavi so nadzirali ostale dejavnike, ki bi lahko vplivali na izid, kot so zapletitve v nosečnosti in pri porodu, izobrazba matere, revščina itd. (107).

Druga prebivalstvena kohortna raziskava, ki je zajemala nizozemske matere, je

preučevala prehranske vzorce matere med nosečnostjo in povezavo z razvojem možganov ploda in nadaljnjim vedenjem potomcev. Za slednje so zajeli 3.014 otrok, starih eno, tri, pet ali šest let. Ocenjevali so težave s ponotrnanjem (internalizacijo) (tesnoba/depresivnost, umaknitveno obnašanje, čustveno reaktivno obnašanje in somatske pritožbe) ter težave s pozunanjanjem (eksternalizacijo) otroka (napadnost, nepazljivost). Med prehranske vzorce so vključili sredozemsko prehrano (visok vnos zelenjave in sadja, rastlinskih olj in rib ter manjši vnos mesa), tradicionalno nizozemsko prehrano (manjši vnos sadja in zelenjave ter višji vnos mesa in krompirja) in prehranjevalni vzorec, ki je temeljil na slaščicah. V raziskavi so ugotovili, da sta med nosečnostjo tako nizko sledenje sredozemski prehrani kot tudi visoko sledenje tradicionalni nizozemski prehrani pozitivno povezani z večjim tveganjem za kasnejše težave otroka z eksternalizacijo. V raziskavi so prav tako upoštevali ostale možne dejavnike, ki bi lahko vplivali na izid, kot so starost matere, indeks telesne mase (ITM) matere pred nosečnostjo, materino predrojstveno kajenje, dodajanje multivitaminov in folne kisline, očetovsko narodno poreklo, izobrazba obeh staršev, zakonski status, dohodki v družini in morebitna psihopatologija. Upoštevali so tudi predrojstveni povprečni dnevni kalorijski vnos. Pri otrocih so upoštevali poleg starosti in spola tudi težo ob rojstvu in status dojenja pri šestih mesecih. Prav tako so upoštevali prehranjevalne navade otroka, kot so uživanje sladkarij in ostalih prigrizkov (108).

Določene raziskave tudi ugotavljajo, da je večje uživanje sredozemske prehrane med nosečnostjo povezano z manjšim tveganjem za okvare nevrnalne cevi in razcep ustnice in neba, uživanje tradicionalne prehrane pa naj bi to tveganje povečalo (109). Napadalo vedenje in težave s pozornostjo so lahko posledica spremenjene strukture in delovanja možganov, ki se lahko pojavijo že

pred rojstvom. Pri otrocih s pomanjkanjem pozornosti in hiperaktivnostjo, z motnjami vedenja in s hudo depresivno motnjo so raziskave nevrološkega slikanja ugotovile strukturne in funkcijske spremembe možganov (110).

Raziskava, ki je preučevala povezavo med razvojem možganov ploda in tremi različnimi prehranjevalnimi vzorci nosečih mater (sredozemski, tradicionalni nizozemski in na sladica temelječi), je pokazala, da imajo pri zorenju in razvoju živčnih celic pomembno vlogo omega-3- in omega-6-maščobne kisline (108). Pomembne so npr. pri ustrezni pretočnosti membrane, hkrati pa vplivajo tudi na izražanje genov (111). Maščobne kisline se med nosečnostjo prenašajo na plod preko posteljice, neravnovesje med omega-3- in omega-6-maščobnimi kisljinami (z veliko prevlado slednjih) pa naj bi neugodno vplivalo na duševni razvoj otroka (112). Omega-6 so se v večji meri nahajale v tradicionalni nizozemski prehrani (v sončničnem in koruznem olju, mesu, jajcih in pustih ribah), medtem ko so se omega-3-maščobne kisline v večji meri nahajale v sredozemskem prehranjevalnem vzorcu (in sicer v mastnih ribah, lanenem in sojinem olju) (108).

Raziskovalci so si razlike v duševnem razvoju otrok glede na prehranjevalni vzorec matere razlagali tudi s količino oksidativnega stresa, ki ga je bila mati deležna v nosečnosti. Zanj je značilna povečana proizvodnja prostih radikalov na eni strani in hkrati neustrezni antioksidativni obrambni mehanizmi na drugi strani. Prekomeren vnos nasičenih maščob (več jih je bilo v tradicionalni nizozemski prehrani) je tako povečeval oksidativni stres, medtem ko je povečan vnos zelenjave in sadja (v sredozemski prehrani) deloval antioksidativno in tako zniževal raven oksidativnega stresa (108, 113). Povišan oksidativni stres deluje neugodno na rast in diferenciacijo živčnih

celic, saj zmanjšuje raven možganskega nevrotrofičnega dejavnika (113).

ZAKLJUČEK

Iz pregledane literature je razvidno, da lahko zdravi prehranjevalni vzorci pomagajo pri preprečevanju depresivnih motenj in morebitno pri obvladovanju depresije (4, 114). Za zdrav način prehranjevanja pa se priporoča sledenje zdravstvenim smernicam (4). Vse več raziskav kaže, da imata prehrana in prehranske navade pomembno vlogo pri preprečevanju, obvladovanju in zdravljenju depresivnih motenj in da so javno-zdravstvena posredovanja s prehranskega vidika pomemben možen drugačen pristop poleg do sedaj že uveljavljenega psiho-

terapevtskega in farmakološkega zdravljenja depresije. Pomembno pa je tudi, da se zavedamo dvosmernega odnosa med prehrano in depresivnimi motnjami. Begdache in sodelavci so opisali, da optimalno duševno počutje lahko spodbuja prakse zdravega načina življenja, hkrati pa lahko odsotnost praks zdravega načina življenja vodi v slabše duševno stanje (4). Zavedati pa se moramo tudi, da je kljub temu prehrana le eden izmed številnih dejavnikov, ki se tesno povezujejo z depresijo. Pomembno je zavedanje medsebojnega delovanja številnih bioloških, psiholoških in socialnih dejavnikov, med katerimi je mnogo takih, na katere posameznik nima vpliva.

LITERATURA

1. APA: What is depression [internet]. Washington: American Psychiatric Association; 2021 [citirano 2021 Sep 22]. Dosegljivo na: <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>
2. WHO: Depression [internet]. World Health Organisation; 2021 [citirano 2021 Sep 22]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. MentalHelp.net.: Current understandings of major depression – biopsychosocial model [internet]. MentalHelp.net.; 2021 [citirano 2021 Sep 22]. Dosegljivo na: <https://www.mentalhelp.net/depression/biopsychosocial-model/>
4. Kris-Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, et al. Nutrition and behavioral health disorders: Depression and anxiety. *Nutr Rev.* 2021; 7 (3): 247–60.
5. Patel V, Flisher AJ, Hetrick S, et al. Mental health of young people: A global public-health challenge. *Lancet.* 2007; 369 (9569): 1302–13.
6. NICE: Depression in children and young people: Identification and management [internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2015 [citirano 2022 Jan 27]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg28>
7. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data. *Lancet.* 2004; 363 (9418): 1341–5.
8. Kennard BD, Silva SG, Tonev S, et al. Remission and recovery in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): Acute and long-term outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009; 48 (2): 186–95.
9. Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: Randomised controlled trial. *Br Med J.* 2007; 335 (7611): 142.
10. Jacka FN, Rothern C, Taylor S, et al. Diet quality and mental health problems in adolescents from East London: A prospective study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013; 48 (8): 1297–306.
11. Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, et al. Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *Am J Psychiatry.* 2010; 167 (3): 305–11.
12. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, et al. Systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99 (1): 181–97.
13. O'Neil A, Quirk SE, Housden S, et al. Relationship between diet and mental health in children and adolescents: A systematic review. *Am J Public Health.* 2014; 104 (10): e31–42.
14. Rao S, Shah N, Jawed N, et al. Nutritional and lifestyle risk behaviors and their association with mental health and violence among Pakistani adolescents: Results from the National Survey of 4583 individuals. *BMC Public Health.* 2015; 15: 431.
15. Anderson Girard T, Russell K, Leyse-Wallace R. Academy of Nutrition and Dietetics: Revised 2018 standards of practice and standards of professional performance for registered dietitian nutritionists (competent, proficient, and expert) in mental health and addictions. *J Acad Nutr Diet.* 2018; 118 (10): 1975–86.
16. Firth J, Marx W, Dash S, et al. The effects of dietary improvement on symptoms of depression and anxiety: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med.* 2019; 81 (3): 265–80.
17. Opie RS, O'Neil A, Itsiopoulos C, et al. The impact of whole-of-diet interventions on depression and anxiety: A systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr.* 2015; 18 (11): 2074–93.
18. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, et al. Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFI-MED). *Nutr Neurosci.* 2019; 22 (7): 474–87.
19. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: The PREDIMED randomized trial. *BMC Med.* 2013; 11: 208.
20. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. Food patterns and the prevention of depression. *Proc Nutr Soc.* 2016; 75 (2): 139–46.
21. Molendijk M, Molero P, Ortuño Sánchez-Pedreño F, et al. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord.* 2018; 226: 346–54.
22. Jacka FN, Mykletun A, Berk M, et al. The association between habitual diet quality and the common mental disorders in community-dwelling adults: The Hordaland Health study. *Psychosom Med.* 2011; 73 (6): 483–90.
23. Konttinen H, van Strien T, Männistö S, et al. Depression, emotional eating and long-term weight changes: A population-based prospective study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2019; 16 (1): 28.
24. van Strien T. Causes of emotional eating and matched treatment of obesity. *Curr Diab Rep.* 2018; 18 (6): 35.

25. APA: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) [internet]. Washington: American Psychiatric Association; 2021 [citirano 2021 Sep 22]. Dosegljivo na: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
26. Levitan RD, Davis C, Kaplan AS, et al. Obesity comorbidity in unipolar major depressive disorder: Refining the core phenotype. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73 (8): 1119–24.
27. Ohayon MM, Roberts LW. Challenging the validity of the association between oversleeping and overeating in atypical depression. *J Psychosom Res*. 2015; 78 (1): 52–7.
28. Ribot T. The Psychology of Emotions [internet]. London, UK: W. Scott; 1897 [citirano 2021 Sep 22]. Dosegljivo na: https://openlibrary.org/books/OL24243007M/The_psychology_of_the_emotions
29. Klein D. Depression and anhedonia. In: Clark C, Fawcett J, eds. *Anhedonia and affect deficit states*. New York: PMA Publishing; 1984.
30. Ahmed SH, Koob GF. Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science*. 1998; 282: 298–300.
31. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, et al. Role of dopamine the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: Insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem*. 2002; 78 (3): 610–24.
32. Franken IHA, Zijlstra C, Muris P. Are nonpharmacological induced rewards related to anhedonia? A study among skydivers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30 (2): 297–300.
33. Isella V, Iurlaro S, Piolti R, et al. Physical anhedonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74: 1308–11.
34. Davis C, Woodside DB. Sensitivity to the rewarding effects of food and exercise in the eating disorders. *Comp Psychiatry*. 2002; 43: 189–94.
35. Gorwood P. Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008; 10 (3): 291–9.
36. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64 (3): 327–37.
37. Dobi A, Margolis EB, Wang HL, et al. Glutamatergic and nonglutamatergic neurons of the ventral tegmental area establish local synaptic contacts with dopaminergic and nondopaminergic neurons. *J Neurosci*. 2010; 30 (1): 218–29.
38. Heshmati M, Russo SJ. Anhedonia and the brain reward circuitry in depression. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2015; 2 (3): 146–53.
39. Knutson B, Fong GW, Adams CM, et al. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*. 2001; 12 (17): 3683–7.
40. O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, et al. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*. 2001; 4 (1): 95–102.
41. Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98 (20): 11818–23.
42. Aharon I, Etcoff N, Ariely D, et al. Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron*. 2001; 32 (3): 537–51.
43. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*. 1997; 19 (3): 591–611.
44. Francis TC, Chandra R, Friend DM, et al. Nucleus accumbens medium spiny neuron subtypes mediate depression-related outcomes to social defeat stress. *Biol Psychiatry*. 2015; 77 (3): 212–22.
45. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: Linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6 (9): 691–702.
46. Höflich A, Michenthaler P, Kasper S, et al. Circuit mechanisms of reward, anhedonia, and depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019; 22 (2): 105–18.
47. Inwin W, Davidson RJ, Lowe MJ, et al. Human amygdala activation detected with echo-planar functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*. 1996; 7 (11): 1765–9.
48. Morris JS, Friston KJ, Büchel C, et al. A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain*. 1998; 121 (1): 47–57.
49. Ketter TA, Andreason PJ, George MS, et al. Anterior paralimbic mediation of procaine-induced emotional and psychosensory experiences. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53 (1): 59–69.
50. Lane RD, Reiman EM, Axelrod B, et al. Neural correlates of levels of emotional awareness. Evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. *J Cogn Neurosci*. 1998; 10 (4): 525–35.
51. Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, et al. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry*. 1997; 154 (7): 918–25.

52. Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, et al. Neuroanatomical correlates of happiness sadness and disgust. *Am J Psychiatry*. 1997; 154 (7): 926–33.
53. Herkenham M, Nauta WJ. Efferent connections of the habenular nuclei in the rat. *J Comp Neurol*. 1979; 187 (1):19–47.
54. Matsumoto M, Hikosaka O. Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature*. 2007; 447 (7148): 1111–5.
55. Nishikawa T, Fage D, Scatton B. Evidence for, and nature of, the tonic inhibitory influence of habenulointerpeduncular pathways upon cerebral dopaminergic transmission in the rat. *Brain Res*. 1986; 373(1–2): 324–36.
56. Bassareo V, Di Chiara G. Modulation of feeding-induced activation of mesolimbic dopamine transmission by appetitive stimuli and its relation to motivational state. *Eur J Neurosci*. 1999; 11 (12): 4389–97.
57. Volkow ND, Wang CJ, Fowler JS, et al. Food and drug reward: Overlapping circuits in human obesity and addiction. *Brain imaging in behavioral neuroscience*. 2012; 11: 1–24.
58. Schultz W. Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016; 18 (1): 23–32.
59. Volman SF, Lammel S, Margolis EB, et al. New insights into the specificity and plasticity of reward and aversion encoding in the mesolimbic system. *J Neurosci*. 2013; 33 (45): 17569–76.
60. Berridge KC, Kringelbach ML. Affective neuroscience of pleasure: Reward in humans and animals. *Psychopharmacology*. 2008; 199 (3): 457–80.
61. Laurent V, Morse AK, Balleine BW. The role of opioid processes in reward and decision-making. *Br J Pharmacol*. 2015; 172 (2): 449–59.
62. Hauber W, Bohn I, Gierler C. NMDA, but not dopamine D(2), receptors in the rat nucleus accumbens are involved in guidance of instrumental behavior by stimuli predicting reward magnitude. *J Neurosci*. 2000; 20 (16): 6282–8.
63. Ikemoto S, Panksepp J. The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: A unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Rev*. 1999; 31 (1): 6–41.
64. Bush DE, De Sousa NJ, Vaccarino FJ. Self-administration of intravenous amphetamine: Effect of nucleus accumbens CCKB receptor activation on fixed-ratio responding. *Psychopharmacology*. 1999; 147 (3): 331–4.
65. Yan QS. Activation of 5-HT_{2A/2C} receptors within the nucleus accumbens increases local dopaminergic transmission. *Brain Res Bull*. 2000; 51 (1): 75–81.
66. Lee K, Kornetsky C. Acute and chronic fluoxetine treatment decreases the sensitivity of rats to rewarding brain stimulation. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998; 60 (2): 539–44.
67. Di Mascio M, Di Giovanni G, Di Matteo V, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the spontaneous activity of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res Bull*. 1998; 46 (6): 547–54.
68. Gryglewski G, Lanzenberger R, Kranz GS, et al. Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014; 34 (7): 1096–103.
69. Liu Z, Zhou J, Li Y, et al. Dorsal raphe neurons signal reward through 5-HT and glutamate. *Neuron*. 2014; 81 (6): 1360–74.
70. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, et al. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*. 2003; 54 (5): 504–14.
71. Kennedy SH, Evans KR, Krüger S, et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2001; 158 (6): 899–905.
72. Zhang WN, Chang SH, Guo LY, et al. The neural correlates of reward-related processing in major depressive disorder: A meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*. 2013; 151 (1): 531–9.
73. Kraus C, Castrén E, Kasper S, et al. Serotonin and neuroplasticity – links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 77: 317–26.
74. Spies M, Kraus C, Geissberger N, et al. Default mode network deactivation during emotion processing predicts early antidepressant response. *Transl Psychiatry*. 2017; 7 (1): e1008.
75. Kraus C, Klöbl M, Tik M, et al. The pulvinar nucleus and antidepressant treatment: Dynamic modeling of antidepressant response and remission with ultra-high field functional MRI. *Mol Psychiatry*. 2019; 24 (5): 746–56.
76. Quevedo K, Ng R, Scott H, et al. Ventral striatum functional connectivity during rewards and losses and symptomatology in depressed patients. *Biol Psychol*. 2017; 123: 62–73.
77. Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, et al. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 58 (11): 843–53.

78. Coccarello R, D'Amato FR, Moles A. Chronic social stress, hedonism and vulnerability to obesity: Lessons from rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009; 33 (4): 537–50.
79. Tomiyama AJ, Dallman MF, Epel ES. Comfort food is comforting to those most stressed: Evidence of the chronic stress response network in high stress women. *Psychoneuroendocrinology.* 2011; 36 (10): 1513–9.
80. Finch LE, Tomiyama AJ. Comfort eating, psychological stress, and depressive symptoms in young adult women. *Appetite.* 2015; 95: 239–44.
81. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010; 67 (3): 220–9.
82. Simmons WK, Burrows K, Avery JA, et al. Appetite changes reveal depression subgroups with distinct endocrine, metabolic, and immune states. *Mol Psychiatry.* 2020; 25 (7): 1457–68.
83. Begdache L, Chaar M, Sabounchi N, et al.. Assessment of dietary factors, dietary practices and exercise on mental distress in young adults versus matured adults: A cross-sectional study. *Nutr Neurosci.* 2019; 22 (7): 488–98.
84. Li Y, A, Lv MR, Wei YJ, et al. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2017; 2530: 373–82.
85. Gangwisch JE, Hale L, Garcia L, et al. High glycemic index diet as a risk factor for depression: Analyses from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102 (2): 454–63.
86. Firth J, Gangwisch JE, Borsini A, et al. Food and mood: How do diet and nutrition affect mental wellbeing? *BMJ.* 2020; 369: 2382.
87. Salari-Moghaddam A, Saneei P, Larijani B, et al. Glycemic index, glycemic load, and depression: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2019; 73 (3): 356–65.
88. Ludwig DS. The glycemic index: Physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *J Am Med Assoc.* 2002; 287 (18): 2414–23.
89. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. American Diabetes Association. Endocrine Society Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (5): 1845–59.
90. Towler DA, Havlin CE, Craft S, et al. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes.* 1993; 42 (12): 1791–8.
91. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (3): 249–55.
92. Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, et al. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2006; 49 (5): 846–54.
93. Weissman A, Lowenstein L, Peleg A, et al. Power spectral analysis of heart rate variability during the 100-g oral glucose tolerance test in pregnant women. *Diabetes Care.* 2006; 29 (3): 571–4.
94. Rubio-López N, Morales-Suárez-Varela M, Pico Y, et al. Nutrient intake and depression symptoms in Spanish children: The ANIVA study. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13 (3): 352.
95. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry.* 2015; 2 (3): 271–4.
96. Lin PY, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry.* 2010; 68 (2): 140–7.
97. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* 2016; 82: 109–18.
98. Berk M, Williams LJ, Jacka FN et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med.* 2013; 11: 200.
99. Moylan S, Berk M, Dean OM et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev.* 2014; 45: 46–62.
100. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ et al. Western diet is associated with a smaller hippocampus: A longitudinal investigation. *BMC Med.* 2015; 13: 215.
101. Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN et al. Gut microbiota, bacterial translocation, and interactions with diet: pathophysiological links between major depressive disorder and non-communicable medical comorbidities. *Psychother Psychosom.* 2017; 86 (1): 31–46.
102. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiology.* 2004; 558 (1): 263–75.
103. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: Implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry.* 2009; 65 (3): 263–7.

104. Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: Implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37 (9): 1369–78.
105. Marx W, Moseley G, Berk M, et al. Nutritional psychiatry: The present state of the evidence. *Proc Nutr Soc*. 2017; 76 (4): 427–36.
106. Jacka FN, Ystrom E, Brantsaeter AL et al. Maternal and early postnatal nutrition and mental health of offspring by age 5 years: A prospective cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013; 52 (10): 1038–47.
107. Pina-Camacho L, Jensen SK, Gaysina D, et al. Maternal depression symptoms, unhealthy diet and child emotional-behavioural dysregulation. *Psychol Med*. 2015; 45 (9): 1851–60.
108. Steenweg-de Graaff J, Tiemeier H, Steegers-Theunissen RP, et al. Maternal dietary patterns during pregnancy and child internalising and externalising problems. *Generation R Study. Clin Nutr*. 2014; 33 (1): 115–21.
109. Carmichael SL, Yang W, Feldkamp ML, et al. National birth defects prevention study. Reduced risks of neural tube defects and orofacial clefts with higher diet quality. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166 (2): 121–6.
110. Amsten AFT, Rubia K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: Disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012; 51 (4): 356–67.
111. Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, et al. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *Eur J Pediatr*. 2010; 169 (2): 149–64.
112. Hadders-Algra M. Prenatal long-chain polyunsaturated fatty acid status: The importance of a balanced intake of docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Perinat Med*. 2008; 36 (2): 101–9.
113. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. The interplay between oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor modulates the outcome of a saturated fat diet on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci*. 2004; 19 (7): 1699–707.
114. Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, et al. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutr Neurosci*. 2017; 20 (3): 161–71.

Prispelo 7. 12. 2021