

# Depresyonda Beslenmeye Farklı Bir Bakış: Fizyopatolojik Yolaklar Üzerinde Besin Öğelerinin Önemi

## A Different View of Nutrition in Depression: The Importance of Nutrients on Physiopathological Pathways

<sup>id</sup> Emine KURTBEOĞLU<sup>a</sup>, <sup>id</sup> Gül AKDUMAN<sup>b</sup>, <sup>id</sup> Fatma Esra GÜNEŞ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik ABD, Kayseri, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik ABD, İstanbul, TÜRKİYE

**ÖZET** Beslenme; hormonal yolakları, nörotransmitterleri ve sinyal yolaklarını aktive ederek iştah, uyku, enerji alımı, nörojenez, ödül mekanizmaları, bilişsel işlev ve ruh hâli gibi beyin fonksiyonlarını düzenlemektedir. Kronik olarak strese bağlı bozukluklarda tekrar yeme davranışının modüle olabildiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bazı besin öğeleri strese bağlı bozuklukları tetikleyebilmektedir. Yapılan araştırmalarda; folat, omega-3 yağ asitleri, tekli doymamış yağ asitleri, zeytinyağı, balık tüketimi, meyveler, sebzeler, fındıklar ve baklagiller bakımından zengin bir diyetin, azalmış depresyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. B grubu vitaminler ile D vitamini antioksidan yolaklar ve nörotransmitter yolaklar üzerindeki etkisi ile depresif semptomların önlenmesinde önemlidir. Buna karşılık yapılan diğer araştırmalarda; şekerli içecekler, rafine gıdalar, kızarmış yiyecekler, işlenmiş et, rafine tahıllar ve yağ oranı yüksek süt ürünleri, bisküvi, meze ve hamur işi tüketimini kapsayan sağlıksız batı tarzı beslenme alışkanlıklarının, artmış depresyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, besinlerin ve beslenme şeklinin depresyon gibi psikiyatrik sorunların tedavisinde rol oynayabileceği giderek yaygın bir görüş hâline gelmektedir.

**ABSTRACT** Nutrition regulates hormonal pathways, neurotransmitters and signal pathways, and regulates brain functions such as appetite, sleep, energy intake, neurogenesis, reward mechanisms, cognitive function and mood. It has been determined that repeat eating behavior can be modulated in chronic stress related disorders. However, some nutrients can trigger stress-related disorders. Studies have shown that folate, omega-3 fatty acids, monounsaturated fatty acids, olive oil, and fish consumption and a diet rich in fruits, vegetables, nuts, and legumes are associated with reduced risk of depression. Vitamin B and vitamin D are important in preventing depressive symptoms with their effects on antioxidant pathways and neurotransmitter pathways. In contrast, other studies have shown that unhealthy western-style eating habits, including sugary drinks, refined foods, fried foods, processed meat, refined grains, and high-fat dairy products, biscuits, appetizers, and pastries, are associated with an increased risk of depression. As a result, it is becoming an increasingly common view that nutrients and diet can play a role in the treatment of psychiatric problems such as depression.

**Anahtar Kelimeler:** Depresyon; fizyopatoloji; mineraller; vitaminler

**Keywords:** Depression; physiopathology; minerals; vitamins

Depresyon; üzüntü, suçluluk duygusu, düşük öz değer, uykusuzluk, yorgunluk, zayıf konsantrasyon hissi, ilgi, zevk ve iştah kaybı ile karakterize olan sürekli olarak devam edebilen ya da belirli aralıklarla tekrarlayabilen bir hastalıktır. Bireyin, günlük yaşamla başa çıkma becerilerini önemli ölçüde bozan, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve büyük bir halk sağlığı sorunu hâline gelen depresyonun prevalansı %3,3-21,4 arasında değişmekte olup, günümüzde 300 milyondan fazla kişinin etkilendiği tahmin edilmektedir.<sup>1,2</sup> Beslenmenin, mental fonksi-

yonların iyileştirilmesi için kullanılması oldukça yeni bir yaklaşımdır. “Beslenme Psikiyatrisi” olarak tanımlanan bu yeni alan, zihin sağlığı için doğru beslenme metotları geliştirilmesi ile ilgilenmektedir.<sup>3</sup> Beslenme, depresyon gelişimi üzerinde etkili olan birçok patofizyolojik yolağı (inflamasyon, oksidatif stres, beyin fonksiyonu-stres yanıt sistemi gibi) etkileyerek hastalığın seyrinde etkili olabilmektedir.<sup>4</sup> Bu derlemenin amacı, beslenme ve depresyon arasındaki ilişkiyi, depresyonda etkili olan patofizyolojik süreçlere bağlı olarak incelemektir (Şekil 1).

**Correspondence:** Emine KURTBEOĞLU

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik ABD, Kayseri, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** eminekurtbeyoglu@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences.

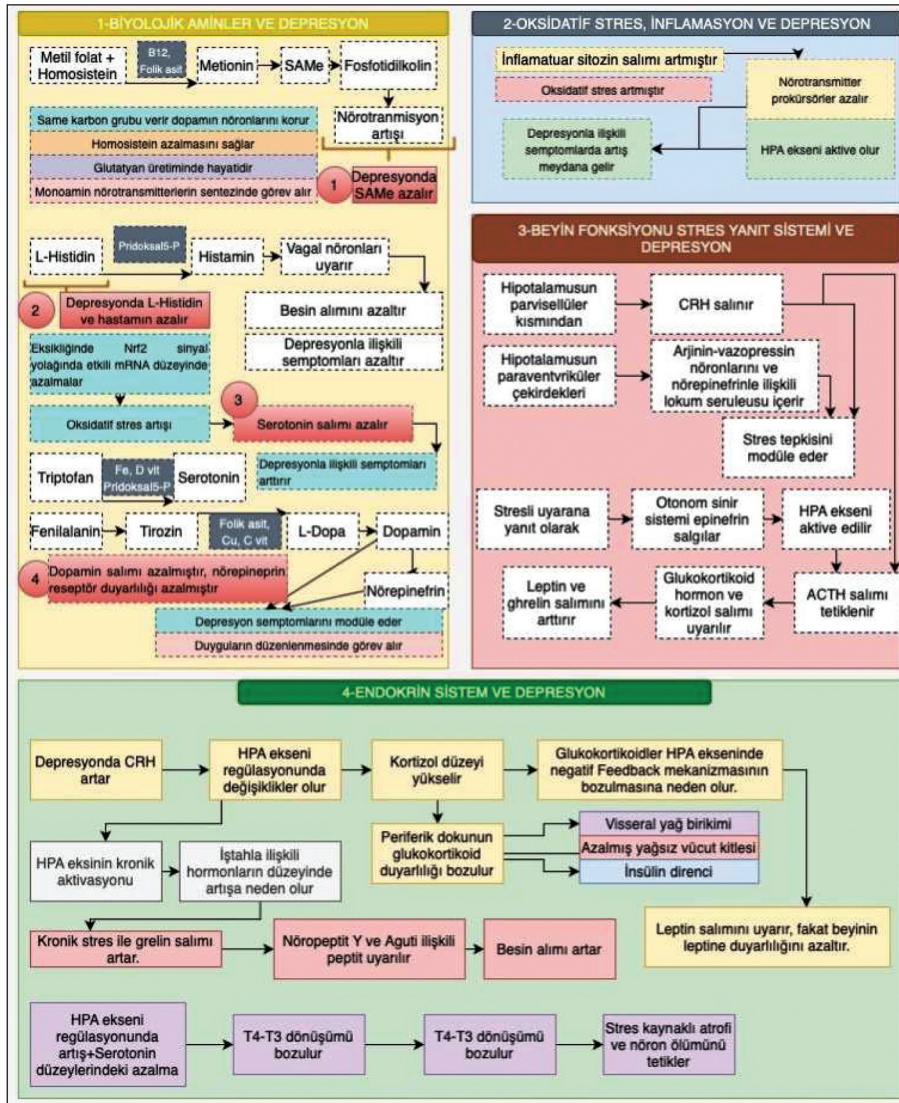
**Received:** 04 May 2020

**Received in revised form:** 14 Aug 2020

**Accepted:** 20 Aug 2020

**Available online:** 13 Jan 2021

2536-4391 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**ŞEKİL 1:** Depresyonla ilişkili patofizyolojik yollar. 1. SAMe monoamin nörotransmitterlerin sentezinde görev almaktadır ve depresyonda SAMe üretimi azalmıştır. Depresyonda, L-histidin düzeyindeki azalma sonucu depresyonla ilişkili semptomları azaltan histaminin düzeyi de azalmıştır. Bu durum, oksidatif stres artışını tetiklemektedir ve serotonin salınımı azalmaktadır. Depresyonda dopamin salınımı ve norepinefrin duyarlılığı azalmıştır. Serotonin ve dopaminin azalması ile depresyon semptomları tetiklenmektedir. 2. İnflamatuar sitokin salınımı ve oksidatif stres HPA ekseninin aktivasyonuna ve nörotransmitter prekürsörlerin azalmasına neden olarak depresyonla ilişkili semptom artışına neden olur. 3. Hipotalamus stres tepkisini modüle eder. Stresli uyarana yanıt olarak otonom sinir sisteminden epinefrin salgılanır, HPA eksenini aktive eder. Adrenokortikotropik hormon salınımı tetiklenir. Glukokortikoid hormon ve kortizol salınımı uyarılır ve leptin ve ghrelin hormon düzeyleri etkilenir. 4. Endokrin sistem depresyon semptomlarının düzenlenmesini sağlar. Depresyonda artan CRH, HPA ekseninin aktivasyonuna, kortizol düzeylerinin yükselmesine, glukokortikoidlerin artışına ve leptin salınımının artmasına, leptin duyarlılığının ise azalmasına neden olur. Kronik stresle birlikte aktive olan HPA eksenini ghrelin artışına, nöropeptid Y ve agouti ilişkili peptidin uyarılmasına, bunun sonucu olarak da besin alımının artmasına neden olur. HPA eksenindeki artış ve serotonin düzeylerindeki azalma T4-T3 dönüşümünü bozmakta ve bu durum nöronal ölümü tetiklemektedir.

## BESLENMENİN DEPRESYONUN PATOFİZYOLOJİK YOLAKLARINA ETKİSİ

Çeşitli beslenme alışkanlıkları ve diyet bileşenleri, depresyon ile ilişkili olan biyobelirteçleri değiştirerek depresif belirtilerin başlamasında, sürdürülmesinde, şiddetlenmesinde etkilidir.<sup>5</sup> Beslenme, iştah, uyku, enerji alımı, nörojeniz, ödül mekanizmaları,

bilişsel işlev ve ruh hâli gibi beyin fonksiyonlarını düzenleyen bağırsakta hormonal, nörotransmitter ve sinyal yollarını aktive eder. Bu değişiklikler, tekrar yeme davranışını modüle eder ve kronik olarak strese bağlı bozukluklara neden olabilir.<sup>5</sup> İnsülin, ghrelin, leptin, nöropeptid Y, İnsülin, ghrelin, leptin, nöropeptid Y, büyüme hormonu, gastrin, kolesistiki-

nin, glikoz, ileri glikasyon son ürünleri, glu- tamat, gama aminobütirik asit, beyin kaynaklı nörot- rofik faktör [brain derived neurotrophic factor (BDNF)], kortikosteroidler ve lipid endokannabinoid sistemi gibi bileşenler bu karmaşık etkileşimli siste- min bi- linen moleküllerindedir.<sup>6</sup>

## BİYOLOJİK AMİNLER VE DEPRESYON İLİŞKİSİ

Biyojen aminler, amino asitlerin uygun pH ve çevre koşullarında dekarboksilasyonu ile aminasyon ve transaminasyon tepkimeleri sonucunda oluşan temel azotlu bileşiklerdir.<sup>7</sup> Çeşitli çalışmalar, beyin amin- lerinin sentezi ve fosfolipid hücre zarlarının sürdür- ülmesi için büyük bir metil donörü olan S-adenozilmetiyoninin, ciddi depresyonlu hastaların beyin omurilik sıvısında düşük seviyelerde bulun- duğu tespit edilmiştir.<sup>8</sup> Folik asit gibi B12 vitamini düzeyinde eksiklik, santral sinir sisteminde bozulmuş metilasyona neden olabilmektedir.<sup>9</sup> Folat ve B12 vi- tamini, metiyoninin homosistein metilasyonunda önemli bir kofaktördür. Metiyonin, beyinde birçok metilasyon reaksiyonlarının metil donörü olan S-ade- nozilmetiyoninin öncüsüdür. S-adenozilmetiyonin se- rotonin, dopamin ve noradrenalinin de dâhil olduğu monoamin nörotransmitterlerin sentezi için gereklidir. Bu nörotransmitterlerin metabolizmasındaki anormal durumlar depresyona neden olabilmektedir.<sup>10</sup>

Histamin, L-histidinden L-histidin dekarboksi- laz enzimi aracılığı piridoksal 5 fosfat (B6 vitamini) koenzimi varlığında sentezlenir. Histidin, insanlar için esansiyel olan bir amino asittir ve eksikliği anti- oksidan enzim aktivitesinde azalmaya sebep ola- rak reaktif oksijen türlerinin ve oksidatif stresin artmasına neden olmakta ve depresyonu tetikle- mektedir. Histidin eksikliğinin bu etkisinin Nrf2 sinyal yolağında (antioksidan enzim yolağı) etkili mRNA seviyelerinde azalmalara neden olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Histamin H1 reseptör (H1R)leri ve H2R'lerinin uyanıklık, uyku-uyanıklık döngüsü, iştah kontrolü, öğrenme ve hafıza, stres, nöbet ve duygu gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlarını modüle eder ve besin alımını düzenler. Depresyonlu bireylerde, H1R bağlanmasının azaldığı tespit edilmiştir.<sup>11</sup> Histamin depolarizasyonu, dorsal vagal kom- pleksteki vagal nöronları uyararak, hipotalamusta besin alımının düzenlenmesi ve kontrolünde rol oy-

namaktadır.<sup>12</sup> N. vagusun uyarılmasının ise depres- yonla ilişkili semptomları azalttığı tespit edilmiştir.<sup>13</sup>

Serotonin, triptofan hidroksilaz enzimi ve oksi- jen varlığında triptofandan sentez edilmektedir. Tript- ofandan serotonin sentez edilebilmesi için triptofanın, kan beyin bariyerinden geçmesi gerek- mektedir. Triptofanın, kan beyin bariyerinden geçi- şinde dallı zincirli amino asitlere oranı etkili olmaktadır. Egzersiz gibi dallı zincirli amino asitlerin dolaşımında azalmasına neden olan durumlarda, tript- ofanın kan beyin bariyerine geçişi artabilmektedir. Beyinde, tetrahidrobiopterin, demir ve D vitamini ko- faktöründe triptofandan 5-hidroksitriptofan (5-HT) sentezlenmektedir. Presinaptik nöronun 5-HT salı- nımı için yeterli düzeyde ekozapentaenoik asit (EPA) gereklidir. Salınan 5-HT'nin postsinaptik nöronun re- septöre bağlanabilmesi içinse yeterli dokozahexza- noik asit (DHA) gereklidir.<sup>14,15</sup> 5-HT, pridoksal 5 fosfat varlığında serotonin sentez yolağına girer. Stres ve inflamasyon durumunda ise triptofandan seroto- nin salınım yolağı yerine indolamin 2,3 dioksijenaz ve triptofan 2,3-dioksijenaz enzimleri triptofandan kynurenine (kinürenin) sentez yolağını aktive etmek- tedir.<sup>16,17</sup> Yapılan çalışmalarda, makrofajlar tarafından üretilen sitokinlerin depresyon belirtilerini indüklediği ve hipotalamik hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aktivasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir. Obezite, Tip 2 diyabet gibi hastalıklar ve işlenmiş besin- lerin sık tüketimi gibi inflamatuvar süreci tetikleyen alışkanlıklarda serotonin üretimi azalmakta ve depresyon belirtileri artmaktadır.<sup>18</sup>

Fenilalaninden tirozin, tirozinden levodopa (L- DOPA), L-DOPA'dan dopamin, dopaminden ise no- repinefrin (NE) meydana gelmektedir. Tirozin, kan beyin bariyerini geçerek folik asit, bakır ve C vita- mini kofaktörü varlığında dopamine dönüştürülme- ktedir, dolayısıyla beslenme, tirozin alımını ve buna bağlı olarak beyinde dopamin ve NE sentezlenmesini etkilemektedir (<http://www.dcnutrition.com>). Çalış- malarda, dopaminerjik nöronların motivasyon ve ruh hâli ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Beyin dopa- min nöronlarının çift yönlü kontrolünün (inhibisyon veya uyarma), kronik stresin neden olduğu çoklu ba- ğımsız depresyon semptomlarını modüle ettiği tespit edilmiştir.<sup>19,20</sup> Balık tüketimi, depresyon direnci ile ilişkilendirilmektedir ve bu etkisinin birçok balıkta

yüksek konsantrasyonlarda bulunan tirozin içeriği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Tirozin ayrıca tiroksin ve triiyodotironin bileşenidir (hipotiroidizm, depresif hastaların %30'unda yaygın olarak görülür) ve eksikliği depresyonda rol oynayabilir.<sup>21</sup> NE, sosyal ilişkilerde temel olan biliş, motivasyon ve zekâyı düzenleyen yönetici işlevlerde belirleyici bir rol oynamakta ve duyguların düzenlenmesinde yer alan limbik sistemi innerve etmektedir. Yapılan çalışmalarda, depresif bireylerde NE salınımını modüle eden  $\alpha$ 2A-adrenoseptörlerinin yoğunluğunu ve duyarlılığının değiştiği ve NE salınımının azaldığı saptanmıştır.<sup>22</sup>

### İNFLAMASYON, OKSİDATİF STRES VE DEPRESYON İLİŞKİSİ

Yapılan çalışmalarda, depresyonlu bireylerde inflammatuar sitokin [interlökin (IL)-1 $\beta$ , IL-6] salınımlarının ve C-reaktif protein düzeylerinin artmış olduğu tespit edilmiştir. İnflamasyona bağlı olarak, beyinde birçok nörotransmitter (serotonin, dopamin, nöradrenalin gibi) yolakta değişiklikler olmakta, nörotransmitter prekürsörler azalmakta, HPA eksenini aktive olmaktadır.<sup>23</sup> Araştırmalar, majör depresyon hastalarında yüksek seviyede inflammatuar eikozanoidlere, özellikle (Prostaglandin E2 ve tromboksan B2'ye) sahip olduğunu göstermiştir. Omega-3 (n-3) yağ asitleri hem proinflammatuar sitokinlerin hem de inflammatuar eikozanoidlerin inhibitörleridir.<sup>24</sup> Antiinflammatuar diyet modellerinin, depresyonla ilişkili davranışlarda azalmalara yol açtığı tespit edilmiştir. Yapılan bir metaanaliz çalışması, folat, omega-3 yağ asitleri, tekli doymamış yağ asitleri [monounsaturated fatty acids (MUFAs)], zeytinyağı, balık, meyve, sebze, fındık ve baklagil bakımından zengin olan diyeti, depresyon riski ile ters olarak ilişkilendirmiştir.<sup>25</sup> Japon diyeti (meyve, soya ürünleri, sebze, yeşil çay), Akdeniz diyeti ya da yüksek miktarda zeytinyağı, balık, meyve, sebze, fındık, baklagiller, kümes hayvanlarının eti, süt ve işlenmemiş et içeren diğer sağlıklı diyetlerin depresyon riski ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>3</sup> Buna karşılık yapılan araştırmalarda, şekerli içecekler, rafine gıdalar, kızarmış yiyecekler, işlenmiş et, rafine tahıllar ve yağ oranı yüksek süt ürünleri, bisküvi, meze ve hamur işi tüketimini kapsayan sağlıklı batı tarzı beslenme alışkanlıklarının artmış

depresyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>3</sup> Meyve ve sebzeler, diyet posası sağlamanın yanı sıra zengin antioksidan içeriğe sahiptir. Antioksidanlar, hücrelerin oksidatif ve nitrozatif stres (ONS)ten korunmasında önemli rol oynar. ONS, hücresel lipidlere, proteinlere ve DNA'ya zarar verebilir ve hücre ölümüne neden olabilir. ONS ayrıca inflammatuar sitokinlerin ekspresyonuna yol açan NF- $\kappa$ B gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Depresif bireylerde, ONS ve inflamasyon artışı gözlenmiştir. Antioksidanlar, örneğin polifenoller, diyet posası ile birlikte kalın bağırsağa geçer ve metabolize edilerek ayrışabilir. GI (gastrointestinal) kanaldaki polifenollerin ekstraksiyonu, stabilizasyonu ve emilimi bakteriyel enzimlere bağlıdır. Ek olarak, polifenoller GI mikrobiyotayı modüle edebilir ve antimikrobiyal veya antiinflammatuar bileşikler olarak işlev görebilir.<sup>26</sup>

### BEYİN FONKSİYONU, STRES YANIT SİSTEMİ VE DEPRESYON

Stres sistemi, nöroendokrin sistem, hücresel ve moleküler yapılar tarafından desteklenen karmaşık bir sistemdir.<sup>27</sup> Hipotalamusun parvoselüler bölümünden kortikotropin serbestleştirici hormon [corticotropin releasing hormone (CRH)] salgılır. Hipotalamus paraventricüler çekirdeklerinde arginin vazopressin nöronlarını ve NE ile ilişkili lokus seruleusunu içerir. Bunlar kompleks uyarıcı ve inhibe edici sinir ağları oluşturarak, stres tepkisini modüle ederler. Stres, kronik olarak devam ettiğinde metabolizma, büyüme, çoğalma, bağışıklık gibi temel fizyolojik fonksiyonlarda bozulmalara, kişisel gelişim sorunlarına, davranış bozukluklarına neden olabilir. Ayrıca bireylerin stres cevabı genetik, gelişimsel ve çevresel faktörlerden de etkilenebilmektedir.<sup>28</sup>

HPA ekseninin bozulmuş regülasyonu, depresyon patolojisinde önemli bir yer edinmektedir. Stresli uyarılara yanıt olarak, otonom sinir sistemi epinefrin salgılanması yoluyla hızla tepki verir ve daha sonra HPA eksenini, epinefrin dalgalanmasından birkaç dk sonra aktive edilir. CRH, hipotalamo-hipofiz portal dolaşımına salgılanır, burada adrenokortikotropik hormon [adrenocorticotrophic hormone (ACTH)] salınımını tetikler, bu da adrenal korteksten glukokortikoid hormon ve kortizol salınımını

uyarır.<sup>29</sup> Glukokortikoidler, lipoprotein reseptörlerini kodlayan genleri, glikoz, lipid ve amino asit metabolizması enzimlerini upregüle ederken; CRH, proopiomelanokortin, adiponektin ve IL-6 kodlayan genleri ise baskılamaktadır. Glukokortikoidler, HPA ekseninin bazal aktivitesini de kontrol eder ve negatif geri bildirim sağlayarak her stres tepkisinin hipotalamik ve hipofiz seviyesinde uygun sonlandırılması için çalışır.<sup>30</sup> Hipotalamus, negatif geri bildirim aracılığıyla glukokortikoidlere duyarlılık gösterir. Ayrıca glikoz metabolizması ve enerji depolamasına entegre olan insülin, iştahı engelleyen leptin ve iştahı artıran ghrelin gibi hormonlara da duyarlıdır. Glukokortikoidler, plazma leptin ve ghrelin düzeylerini artırır. Besin kısıtlaması ve yüksek yağlı diyetlerin; enerjinin düzenlenmesini, stres ile ilişkili beyin bölgelerinde glukokortikoid geni ekspresyonunu ve HPA ekseninin strese cevap tepkilerini değiştirdiği görülmüştür. Bundan dolayı stres evresinde hipotalamus, beslenme ve enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir.<sup>31</sup>

## ENDOKRİN FAKTÖRLER VE DEPRESYON

Depresyonlu bireylerde, nöroendokrin ve metabolik fonksiyonlar değişmektedir. Depresyonda, CRH salınımı artmakta ve bazı durumlarda sürekli kortizol yükselmesi ile sonuçlanan HPA ekseninin regülasyonunda değişiklikler meydana gelebilmektedir. HPA ekseninin aktivitesinin negatif regülatörleri olarak işlev gören glukokortikoidler, HPA eksenindeki reseptörlerine bağlanır. Depresyonda endojen glukokortikoidler tarafından HPA ekseninin inhibisyon mekanizmasındaki değişikliklerin sonucunda HPA eksenindeki aktivite artışı görülür. HPA ekseninin glukokortikoidler tarafından negatif feedback mekanizması bozulur ve glukokortikoid reseptörünün ekspresyonunda değişiklikler meydana gelir.<sup>32</sup> Kronik hiperkortizolemi ile periferik dokuların glukokortikoidlere duyarlılığı azalmaktadır. Glukokortikoid reseptör aktivitesi azalması, kortizol bağlayan globülünün dolaşımdaki miktarının azalması, inaktif kortizolün kortizole dönüşümünü lokal olarak katalize eden bir enzim olan 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz (11 $\beta$ -HSD<sub>1</sub>)'in azalması bu duyarlılığın azalmasına neden olur. 11 $\beta$ -HSD<sub>1</sub>'in ekspresyonu, obez bireylerin yağ dokusu depolarında artar ve potansi-

yel olarak obezite ve metabolik sendromun gelişimine neden olur.<sup>27</sup> Uzun süren stres dönemi, kronik hiperkortizolemi yoluyla kademeli olarak visceral yağ birikimine, azalmış yağsız vücut kitlesine ve insülin direncine neden olabilir ve özellikle visceral dokularda yağ birikimini takiben düşük dereceli bir inflamatuvar durum ile ilişkilidir.<sup>33</sup> Uzun süreli stres ve HPA ekseninin kronik aktivasyonu, iştahla ilişkili hormonlar (leptin, ghrelin) ve beslenmeye ilişkin nöropeptidlerde değişikliklere neden olmaktadır.<sup>31</sup> Glukokortikoidler, normalde iştah azalmasına yol açacak olan leptin salınımını uyarmasına rağmen beynin leptine duyarlılığını azaltır ve leptin direncine katkıda bulunur.<sup>34</sup> Stres esnasında glukokortikoidlerin, ghrelin ile olan etkileşimi iştahı etkileyebilen bir başka mekanizmadır. Dolaşımdaki ghrelinin strese yanıt olarak arttığı, beyin bölgelerinde de hipofizden ACTH salınımını modüle ederek glukokortikoid negatif geri bildirimini düzenlediği bildirilmektedir. Kronik ya da şiddetli stres durumunda ghrelin aracılığındaki nöropeptid Y ve agouti ilişkili peptidinin uyarılmasına ve besin alımının artmasına neden olur.<sup>34</sup>

Depresyonlu birçok bireyde, hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninin bir sonucu olarak tiroid fonksiyonunda değişiklikler görülmektedir. Bu değişikliklerin T4-T3 dönüşümündeki azalmaya, deiyodinaz inhibisyonuna, serum tiroid hormonu bağlayıcı proteinlerde değişikliklere, TSH konsantrasyonunda azalmaya ve bunların sonucu olarak da beyin T3 ve serotonin düzeylerinde azalmalara neden olabileceği düşünülmektedir. Sitokinler, serbest yağ asitleri, kortizol ve glukagon da tiroid fonksiyonunu etkilemektedir. T3 seviyelerindeki değişiklikler, stres kaynaklı atrofi ve nöronların ölümünde önemli bir rol oynayabilir.<sup>35</sup>

## DEPRESYON VE BESİN ÖGELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

### KARBONHİDRATLAR

Karbonhidrat tüketimi ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir.<sup>36</sup> Artmış basit şeker tüketimiyle depresyon arasında sıkı ilişki bulunmaktadır. Yüksek glisemik indeksli diyetin; düşük glisemik indeksli diyetlere oranla daha az miktarda posa ve tam tahıl içermesi, depresyondaki

zararlı rolünü açıklayabilir. Posa alımının bağırsak-beyin eksenini ile bağlantılı bazı mekanizmalar aracılığıyla, immün, nöral ve metabolik yollarla depresyonla ilişkin semptomları azaltıcı bir etkisi vardır.<sup>37</sup> Yüksek karbonhidrat içerikli öğünlerin tüketimi, insülin salınımını artırır ve insülin -albümine bağlı olan triptofan hariç- kandaki birçok amino asidin kas dokuları tarafından kullanılmasını sağlar. Sonuç olarak, kandaki triptofan seviyesi diğer amino asitlere kıyasla göreceli olarak artar. Böylelikle, yüksek miktarlarda triptofan taşıyıcılara bağlanarak beyne girer ve serotonin sentezini artırır. Karbonhidrattan zengin besinleri yüksek miktarda tüketen birçok bireyin, ruh hâllerinin olumlu yönde değiştiği gözlenmiştir.<sup>3</sup>

### D VİTAMİNİ

D vitamini sentezinde önemli bir enzim olan 1-alfa-hidroksilazın; nöral farklılaşma, nöron fonksiyonu, nörotransmitter sentezi, apoptozun inhibisyonu ve hücre zarı oluşumunun düzenlenmesinde görev alarak depresyon patogeneğinde rol almaktadır. Düşük seviyelerde 25-hidroksi D<sub>3</sub> vitamini seviyesinin depresyon gelişiminde etkili olduğu tespit edilmiştir. İnsan vücudunda D vitamini reseptörlerinin dağılımı, nöroendokrin fonksiyonla ve depresyonla yakından ilişkilidir.<sup>38</sup> Epidemiyolojik bir çalışmada, postmenopozal kadınlarda D vitamini ve kalsiyum takviyesinin duygu durum sonuçları üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiş iken; toplam 12.500 erişkinden oluşan geniş bir örnekleme yüksek D vitamini değerleri varlığında daha az depresif bozukluk görüldüğü bildirilmiştir.<sup>39</sup>

### ÇİNKO

Çinko ve depresyon arasındaki ilişki, nörojenizi ve farklılaşmayı destekleyen bir büyüme faktörü olan BDNF üzerindeki etkisiyle ilişki olabilir. Hipokampus, BDNF ekspresyonunda azalma ve majör depresyon ataklarına eşlik eden azalmış nöro/sinaptogenez ile yaşam boyu süren bir nörojenez bölgesidir. Çinko-dan yetersiz bir diyetle beslenen kemirgenlerin, hipokampal veziküllerinde, progenitor hücrelerinde ve olgunlaşmamış nöronlarında azalmış çinko seviyeleri tespit edilmiştir. Çinko, BDNF seviyelerini etkilemektedir bu nedenle eksikliğinde nörojenez azalır ve depresif belirtiler ortaya çıkar. Yapılan birçok çalış-

mada depresyon durumu ile çinko düzeyi arasında ters ilişki bulunmuştur.<sup>40</sup>

### SELENYUM

Selenyum, beyindeki ve sinir sistemindeki antioksidan savunmalara katılan çeşitli selenoproteinlerin düzgün çalışması için hayati olan bir eser elementtir. Beyin fonksiyonundaki nöromodülatör rolü ile depresyon üzerinde de etkilere sahiptir. Majör depresif bozuklukların patofizyolojisi ile ilişkili olan bir nörotrofik faktör olan BDNF konsantrasyonlarındaki azalışın, selenyum eksikliği ile depresyon arasındaki ilişkiye aracılık ettiği düşünülmektedir.<sup>41</sup> Yaşları 20 ve 89 arasında olan 1.494 kadının incelendiği bir çalışmada, diyetle düşük selenyum alımının (<8,9 mcg/gün) yüksek majör depresif bozukluk riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>42</sup>

### MAGNEZYUM

Magnezyum, DNA replikasyonu, transkripsiyon ve translasyon da dâhil olmak üzere birçok biyokimyasal ve fizyolojik işlemin uygun aktivitesi için gerekli olan bir mikro besindir. 300'den fazla enzimatik sistem için bir koenzim veya bir aktivatör olarak görev yapan, çoğu doğrudan beyin fonksiyonu için önemli olan hücre içi bir katyondur. Magnezyum seviyesi santral sinir sistemi fonksiyonu için önemlidir.<sup>41</sup> Hafif-orta şiddette depresyon tanısı almış 126 bireyde yapılan randomize kontrollü klinik bir çalışmada, 6 hafta boyunca günde 248 mg magnezyum tüketiminin plasebo alanlara kıyasla depresyon skorlarında anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir.<sup>43</sup> Renal magnezyum atılımının postmenopozal dönemde arttığı ve postmenopozal kadınlarda magnezyum eksikliğinin depresif belirtilere neden olabileceği veya depresif belirtileri şiddetlendirebileceği bildirilmiştir.<sup>44</sup>

### OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ

n-3 artmış çoklu doymamış yağ asit [polyunsaturated fatty acid (PUFA)]leri yukarıda bahsedilen antiinflamatuar etkilerinin yanı sıra nörotransmitter bağlanmasında ve hücre içindeki sinyalizasyon için çok önemli olan membran bütünlüğünü ve akışkanlığını korunmasında görev alırlar. Ayrıca sinaptik plastisiteyi koruyan, nöroproteksiyon sağlayan, nörotransmisyonu geliştiren ve antidepresan etkilere sahip olan

BDNF'yi etkilerler.<sup>24</sup> Yapılan bir çalışmada, n-3 ve n-6 yağ asitlerinin alımı ve n-3:n-6 oranı depresif belirtiler ile zıt ilişkili bulunmuştur.<sup>45</sup> Majör depresyonlu 28 hastada standart antidepresan tedaviye ek olarak 8 hafta boyunca balık yağı (9,6 g/gün) eklenecek şekilde yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, tedavi grubunun depresyon skorlarının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.<sup>46</sup>

## AKDENİZ DİYETİ VE DEPRESYON

Bu diyet şekli sebze, meyve, tahıl, kuru baklagil, yağlı tohum gibi bitkisel besinlerinden zengin, zeytinyağının temel yağ kaynağı olduğu, ayrıca ılımlı miktarda süt ve ürünleri, düşük ve orta miktarda balık ve kümes hayvanı eti, az miktarda kırmızı et tüketimi ve yemeklerle birlikte orta derecede şarap tüketiminin yer aldığı diyetdir.<sup>47</sup> Akdeniz diyetinin sağlık üzerindeki olumlu etkilerinin altında yatan temel mekanizma antiinflamatuvar ve antioksidatif özelliklerinden kaynaklanmaktadır.<sup>48</sup> Akdeniz diyetinin, subklinik inflamasyonun azalan biyobelirteçleri ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirildiği saptanmıştır.<sup>49</sup> Akdeniz diyeti, yağ dokusu tarafından salgılanan, glikoz ve lipid metabolizmasını etkileyen ve farklı antiaterojenik, antidiyabetojenik ve antiinflamatuvar özellikleri olan, insülin duyarlılığını artıran bir hormon olan adiponektin düzeyleriyle de ilişkilendirilmektedir.<sup>50</sup> PUFA ve MUFA konsantrasyonları ile plazma total n-3 yağ asidi, DHA, EPA,  $\alpha$ -linoleik asit ve linolenik asidin yüksek konsantrasyonları depresyon ölçeğinde daha düşük skorlar ile ilişkili bulunmuştur.<sup>51</sup>

## MİKROBİYOTA VE DEPRESYON

Kanıtlar, GI mikrobiyotanın duyu durum bozuklukları üzerinde etkileri olabileceğini göstermektedir. GI mikrobiyota santral sinir sistemi ile GI yol arasındaki çift yönlü bir iletişim ağı olan bağırsak-beyin eksenini aracılığı ile nöral yolları etkileyebilir.<sup>52</sup> Diyet, yeme davranışları, posa ve prebiyotik tüketimi, insan GI mikrobiyotasının kompozisyonunu ve metabolik fonksiyonlarını etkiler. Özellikle yüksek diyet kalitesi, prebiyotik posa tüketimi ve probiyotik takviyeleri kullanımının anksiyete semptomlarını azalttığı ve insanlarda antidepresan etkileri olduğu görülmüştür.<sup>53</sup> Meyve

ve sebzelerden elde edilen diyet posası alımının, depresyon semptomları ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>54</sup> Prebiyotikler, yararlı mikroorganizmaların büyümesini teşvik ederek ve/veya patojenik mikroorganizmaları azaltarak psikobiyolojik etkiler göstermiştir. Psikobiyotikler, mikrobiyota ve beyin arasındaki ilişkiyi olumlu yönde etkileyen bir bakteri veya bakteri kaynağı olarak tanımlanır. *Lactobacillus spp.* ve *Bifidobacterium spp.* duyu durumunu pozitif etkilemeleri nedeniyle psikobiyotik türler olarak kabul edilmektedir. Fruktooligosakkaritler ve galaktooligosakkaritlerin *Bifidobacterium*'u geliştirerek duyu durum ve davranışların iyileştirilmesinde etkili olduğu saptanmıştır.<sup>55</sup> Probiyotikler, birçok fermente gıdada, örneğin yoğurt, lahana turşusu ve kefir ve diyet takviyeleri olarak ticari olarak temin edilebilir.<sup>56</sup> Yapılan çalışmalarda, probiyotik besin tüketen bireylerde klinik depresyon prevalansının anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>57</sup>

Diyet modelleri, besinlerin kullanılabilirliğini değiştirerek bağırsak mikrobiyomunu değiştirebilmektedir. Yüksek posalı diyetin mikrobiyom zenginliğini artırdığı, yüksek düzeyde yağ veya tuz içeren sağlıklı beslenme şeklinin nöroinflamasyonu hızlandırdığı, Batı tarzı diyet modelinin ise anksiyete benzeri davranış ve hafızayı olumsuz yönde etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu deneysel bulgular, doymuş yağın hem nöroimmün hem de nöropsikiyatrik bozukluklar için bir risk faktörü olduğunu gösterebilir. Sonuç olarak, mikrobiyom modülasyonu diyetle dayalı tedavinin altında yatan bütünleşik bir mekanizmadır.<sup>41</sup>

## DEPRESYONDA METABOLOMİK PROFİL

Depresyon hastalarının idrar, beyin omurilik sıvısı ve kan örneklerinin metabolomik analizlerini özetleyen sistematik bir derleme, enerji metabolizması ve nöronal bütünlük ile ilgili bir dizi değişmiş metaboliti vurgulamıştır. Çalışmalar, depresyonun plazma kolesterol ve trigliseritlerde artış ve yoğunluklu lipoprotein kolesterolde düşüş, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve n-3 çoklu doymamış yağ asitleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Dolaşımdaki lipid konsantrasyonlarındaki değişiklikler, HPA ekseninin kronik aktivasyonu veya kronik düşük dereceli inflamasyon gibi depresyonla ilişkili patofizyolojik yollarla bağlantılı olabileceği düşünülmektedir.<sup>58</sup>

## SONUÇ

Çalışmalarda beslenmenin; depresyonun patofizyolojik yolları üzerindeki etkileri ile semptomları azaltmada önemli olduğu vurgulanmaktadır. Birçok mineral ve vitamin; biyolojik aminlerin sentez yollarındaki görevleri, mikrobiyotadaki etkileri, vücutta inflamasyon ve oksidatif stres yolları üzerindeki etkileri ile depresyon semptomları üzerinde önemli etkiler edinmektedir. Sağlıklı diyet modellerini benimsemek depresyon semptomlarının azaltılmasında ve depresyonun önlenmesinde önemlidir. Bu derleme ilgili literatür ışığında, beslenme durumunun depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların semptomlarının azaltılmasında önemli rol oynayabileceğini vurgulamaktadır.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Emine Kurtbeyoğlu, Gül Akduman; **Tasarım:** Emine Kurtbeyoğlu, Gül Akduman; **Denetleme/Danışmanlık:** Emine Kurtbeyoğlu, Gül Akduman, Fatma Esra Güneş; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Emine Kurtbeyoğlu, Gül Akduman; **Analiz ve/veya Yorum:** Emine Kurtbeyoğlu, Gül Akduman, Fatma Esra Güneş; **Kaynak Taraması:** Emine Kurtbeyoğlu, Gül Akduman; **Makalenin Yazımı:** Emine Kurtbeyoğlu, Gül Akduman; **Eleştirel İnceleme:** Emine Kurtbeyoğlu, Gül Akduman, Fatma Esra Güneş.

## KAYNAKLAR

- Khosravi M, Sotoudeh G, Amini M, Raisi F, Mansoori A, Hosseinzadeh M. The relationship between dietary patterns and depression mediated by serum levels of Folate and vitamin B12. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):63. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- WHO. World Health Organization. (Erişim tarihi: 30.6.2020) [Crossref]
- Özenoğlu A. [Relationship between mood, food and nutrition]. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2018;9(4): 357-65. [Link]
- Jacka FN, Mykletun A, Berk M, Bjelland I, Tell GS. 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. [Crossref] [PubMed]
- Lang UE, Beglinger C, Schweinfurth N, Walter M, Borgwardt S. Nutritional aspects of depression. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(3):1029-43. [Crossref] [PubMed]
- Lang UE, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem*. 2013;31(6):761-77. [Crossref] [PubMed]
- Linares DM, Martín MC, Ladero V, Alvarez MA, Fernández M. Biogenic amines in dairy products. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011;51(7):691-703. [Crossref] [PubMed]
- Shan L, Qi XR, Balesar R, Swaab DF, Bao AM. Unaltered histaminergic system in depression: a postmortem study. *J Affect Disord*. 2013;146(2): 220-3. [Crossref] [PubMed]
- Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Fried LP, Allen RH, Stabler SP. Vitamin B(12) deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):715-21. [Crossref] [PubMed]
- Elstgeest LE, Brouwer IA, Penninx BW, van Schoor NM, Visser M. Vitamin B12, homocysteine and depressive symptoms: a longitudinal study among older adults. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(4):468-75. [Crossref] [PubMed]
- Kano M, Fukudo S, Tashiro A, Utsumi A, Tamura D, Itoh M, et al. Decreased histamine H1 receptor binding in the brain of depressed patients. *Eur J Neurosci*. 2004;20(3):803-10. [Crossref] [PubMed]
- Deng C, Weston-Green K, Huang XF. The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(1):1-4. [Crossref] [PubMed]
- Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(3):273-81. [Crossref] [PubMed]
- Do KQ, Conus P, Cuenod M. Redox dysregulation and oxidative stress in schizophrenia: nutrigenetics as a challenge in psychiatric disease prevention. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2010; 3(4-6):267-89. [Crossref] [PubMed]
- Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J*. 2015;29(6):2207-22. [Crossref] [PubMed]
- Jiang X, Xu L, Tang L, Liu F, Chen Z, Zhang J, et al. Role of the indoleamine-2,3-dioxygenase/kynurenine pathway of tryptophan metabolism in behavioral alterations in a hepatic encephalopathy rat model. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):3. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Azmitia EC. Evolution of serotonin: sunlight to suicide. *Handbook of Behavioral Neuroscience*. 2010;21:3-22. [Crossref]
- Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, Kelley KW. Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(3):426-36. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Tye KM, Mirzabekov JJ, Warden MR, Ferenczi EA, Tsai HC, Finkelstein J, et al. Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature*. 2013;493(7433):537-41. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Chaudhury D, Walsh JJ, Friedman AK, Juarez B, Ku SM, Koo JW, et al. Rapid regulation of depression-related behaviours by control of mid-brain dopamine neurons. *Nature*. 2013; 493(7433):532-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]



21. Smith KJ, Sanderson K, McNaughton SA, Gall SL, Dwyer T, Venn AJ. Longitudinal associations between fish consumption and depression in young adults. *Am J Epidemiol.* 2014;179(10):1228-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Moret C, Briley M. The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7(Suppl 1):9-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Márquez-Gómez R, García-Gálvez AM, Morales-Figueroa GE, Arias-Monta-o JA. Modulation by histamine H3 receptors of neurotransmitter release in the basal ganglia. In: Blandina P, Passani MB, eds. *Histamine Receptors.* 1<sup>st</sup> ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p.265-93. [[Crossref](#)]
24. Deacon G, Kettle C, Hayes D, Dennis C, Tucci J. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(1):212-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Sanhueza C, Ryan L, Foxcroft DR. Diet and the risk of unipolar depression in adults: systematic review of cohort studies. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26(1):56-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telsler J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Kyrou I, Tsigos C. Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(6):787-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1083:77-110. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Choi KW, Na EJ, Fava M, Mischoulon D, Cho H, Jeon HJ. Increased adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels predict severity of depression after six months of follow-up in outpatients with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2018;270:246-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Kyrou I, Tsigos C. Stress mechanisms and metabolic complications. *Horm Metab Res.* 2007;39(6):430-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Sinha R. Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity. *Biol Psychol.* 2018;131:5-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(12):2375-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Clays E, De Bacquer D, Delanghe J, Kittel F, Van Renterghem L, De Backer G. Associations between dimensions of job stress and biomarkers of inflammation and infection. *J Occup Environ Med.* 2005;47(9):878-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Sominsky L, Spencer SJ. Eating behavior and stress: a pathway to obesity. *Front Psychol.* 2014;5:434. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Kirkegaard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(1):1-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Gangwisch JE, Hale L, Garcia L, Malaspina D, Opler MG, Payne ME, 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Sanchez-Villegas A, Zazpe I, Santiago S, Perez-Cornago A, Martinez-Gonzalez MA, Lahortiga-Ramos F. Added sugars and sugar-sweetened beverage consumption, dietary carbohydrate index and depression risk in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *Br J Nutr.* 2018;119(2):211-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Shi H, Wang B, Xu X. Antidepressant effect of vitamin d: a literature review. *Neuropsychiatry (London).* 2017;7(4):337-41. [[Link](#)]
39. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Forger NG, Powers SI, Willett WC, Johnson SR, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of premenstrual syndrome in a prospective cohort study. *BMC Womens Health.* 2014;14:56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Petrilli MA, Kranz TM, Kleinhaus K, Joe P, Getz M, Johnson P, et al. The emerging role for zinc in depression and psychosis. *front pharmacol.* 2017;8:414. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Wang J, Um P, Dickerman BA, Liu J. Zinc, magnesium, selenium and depression: a review of the evidence, potential mechanisms and implications. *Nutrients.* 2018;10(5):584. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Evans-Cleverdon M, Brennan SL, Kotowicz MA, et al. Dietary selenium and major depression: a nested case-control study. *Complement Ther Med.* 2012;20(3):119-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Tarleton EK, Littenberg B, MacLean CD, Kennedy AG, Daley C. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PLoS One.* 2017;12(6):e0180067. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Stanisławska M, Szkup-Jabłońska M, Jurczak A, Wieder-Husla S, Samochowiec A, Jasiewicz A, et al. The severity of depressive symptoms vs. serum Mg and Zn levels in postmenopausal women. *Biol Trace Elem Res.* 2014;157(1):30-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Zhang R, Sun J, Li Y, Zhang D. Associations of n-3, n-6 fatty acids intakes and n-6:n-3 ratio with the risk of depressive symptoms: NHANES 2009-2016. *Nutrients.* 2020;12(1):240. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13(4):267-71. Erratum in: *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004;14(2):173. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Yannakoulia M, Kontogianni M, Scarmeas N. Cognitive health and Mediterranean diet: just diet or lifestyle pattern? *Ageing Res Rev.* 2015;20:74-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Oliveira C, Oliveira G, Espildora F, Girón RM, Vendrell M, Dorado A, et al. Mediterranean diet is associated on symptoms of depression and anxiety in patients with bronchiectasis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(3):277-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nöthlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev.* 2013;71(8):511-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Fragopoulou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Tampourlou M, Chrysohoou C, Nomikos T, et al. The association between adherence to the Mediterranean diet and adiponectin levels among healthy adults: the ATTICA study. *J Nutr Biochem.* 2010;21(4):285-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Park Y, Park YS, Kim SH, Oh DH, Park YC. Supplementation of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, 12-Week, Placebo-Controlled Trial in Korea. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(2-3):141-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Taylor AM, Thompson SV, Edwards CG, MUSAAD SMA, Khan NA, Holscher HD. Associations among diet, the gastrointestinal microbiota, and negative emotional states in adults. *Nutr Neurosci.* 2020;23(12):983-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med.* 2017;15(1):23. Erratum in: *BMC Med.* 2018;16(1):236. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Liu X, Yan Y, Li F, Zhang D. Fruit and vegetable consumption and the risk of depression: A meta-analysis. *Nutrition.* 2016;32(3):296-302. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Taylor AM, Holscher HD. A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. *Nutr Neurosci.* 2020;23(3):237-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Murphy AB, Dinan TG, Cryan JF, Stanton C, Ross RP. Probiotics as curators of a healthy gut microbiota: delivering the solution. In: Hyland N, Stanton C, eds. *The Gut-Brain Axis: Dietary, Probiotic, and Prebiotic Interventions on the Microbiota.* 1<sup>st</sup> ed. Ireland: Elsevier; 2016. p.61-88. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
57. Kim CS, Shin DM. Probiotic food consumption is associated with lower severity and prevalence of depression: A nationwide cross-sectional study. *Nutrition.* 2019;63-64:169-174. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Bot M, Milaneschi Y, Al-Shehri T, Amin N, Garmeva S, Onderwater GLJ, et al; BMMRI-NL Metabolomics Consortium. Metabolomics profile in depression: a pooled analysis of 230 metabolic markers in 5283 cases with depression and 10,145 controls. *Biol Psychiatry.* 2020;87(5):409-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]