

Czy dieta w chorobie dwubiegunowej ma znaczenie?

Is diet important in bipolar disorder?

Dorota Łojko¹, Marta Stelmach-Mardas^{2,3}, Aleksandra Suwałańska^{1,4}

¹ Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Department of Epidemiology, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke

³ Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁴ Pracownia Neuropsychobiologii, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Summary

In recent years it has been increasingly indicated that diet/nutrition is important in the pathogenesis, course and effectiveness of treatment of various mental disorders. Most of the research published so far has focused on the role of nutrition and nutrients in the development and treatment of depression. The results indicated a relationship between diet and risk of depression. Few studies have examined the relationship between diet and bipolar disorder (BD), although it can be assumed that some of the observations related to people with depression may be related to BD. The authors present an overview of the relationship between diet and bipolar disorder and the use of dietary interventions in the treatment of BD. They also discuss the use of nutrients, including polyunsaturated fatty acids, N-acetylcysteine, vitamin D, folic acid, and zinc, in the treatment of BD. For patients, the supplementation of mood disorders treatment with dietary recommendations, supplementation with selected nutrients, supplementation of micronutrients, may provide – in addition to indirect and direct effect on brain function – the possibility of greater co-participation in the treatment, enhancing the sense of control, coping, which may have a significant effect on the course of BD and the effectiveness of its treatment.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, dieta

Key words: bipolar affective disorder, diet

Wstęp

Rozpowszechnienie choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) szacuje się na 1–4% populacji [1]. ChAD często związana jest z upośledzeniem funkcjonowania w różnych obszarach (zawodowym, osobistym, rodzinnym, społecznym), ze znaczną

inwalidyzacją oraz zwiększoną zachorowalnością na choroby somatyczne [2] i skróceniem życia nawet o 10–20 lat w porównaniu z populacją ogólną [3]. Spośród chorób somatycznych ChAD najczęściej (20–80%) współwystępuje z otyłością, zespołem metabolicznym, chorobami układu sercowo-naczyniowego i układu oddechowego oraz zaburzeniami endokrynologicznymi [4, 5], przy czym szacuje się, że choroby sercowo-naczyniowe odpowiedzialne są za prawie 40% zgonów chorych z ChAD [1]. Dobrze znane i udokumentowane są związki pomiędzy dietą i sposobem żywienia a wieloma chorobami somatycznymi [6, 7]. Poznanie tych zależności spowodowało w ostatnich latach podjęcie szerokich działań terapeutycznych oraz prewencyjnych w zakresie modyfikacji zwyczajów żywieniowych i kontroli masy ciała, w celu ograniczenia rozpowszechnienia otyłości i jej konsekwencji.

Wpływ diety/odżywiania na zdrowie psychiczne

Wpływ diety/odżywiania na zdrowie psychiczne wynika, jak piszą Beyer i Payne [8], z tego, że dla funkcjonowania mózgu i zachowania jego morfologii (struktury) niezbędne jest dostarczanie energii (stanowiącej znaczną część całkowitej energii zawartej w pożywieniu) oraz szeregu składników odżywczych (lipidy, witaminy, makro- i mikroelementy, kofaktory reakcji antyoksydacyjnych, katalizatory – syntezы czynników neurotrofowych i wiele innych). Stąd sposób żywienia i ściśle z nim powiązany rozwój zwyczajów żywieniowych pośrednio wpływają na powstawanie i przebieg wielu zaburzeń psychicznych, a zatem mogłyby się również stać celem interwencji terapeutycznej i działań profilaktycznych.

Wzrost zainteresowania tymi zagadnieniami w różnych obszarach nauki (żywienie człowieka, biochemia żywności, nutrigenomika, psychiatria) doprowadził do rozwoju osobnego nurtu w badaniach – tzw. nutripyschiatrii, podkreślającej rolę diety w powstawaniu, przebiegu i skuteczności leczenia zaburzeń psychicznych [9]. Większość opublikowanych dotychczas badań dotyczy roli żywienia i poszczególnych składników pokarmowych (*nutrients*) w rozwoju i leczeniu depresji. Wyniki wskazywały na zależności między dietą a ryzykiem rozwoju depresji. Z metaanalizy badań obserwacyjnych wynika, że dieta typu śródziemnomorskiego (*Mediterranean-style diet*) wykazuje protekcyjne działanie przed wystąpieniem depresji (tak jak i udaru), natomiast zachowania żywieniowe określane jako zachodni wzorzec diety (*Western dietary pattern*) zwiększają prawdopodobieństwo zachorowania na depresję [10, 11]. W metaanalizie autorstwa Laiego i wsp. [12] dieta bogata w owoce, warzywa oraz ryby była związana ze zmniejszeniem ryzyka depresji, a dieta z większą zawartością węglowodanów prostych i obfitująca w produkty wysokoprzetworzone wiązała się z wyższym ryzykiem jej wystąpienia. Przegląd systematyczny badań randomizowanych (*Randomized Clinical Trial* – RCT) sugeruje pozytywny wpływ wprowadzania interwencji dietetycznych w redukcji objawów depresji [13]. Wyniki badania RCT ostatnio opublikowane na łamach czasopisma „BMC Medicine” potwierdziły, że wśród chorych z depresją (leczonych rutynowo z zastosowaniem farmakoterapii lub psychoterapii) uzyskano istotnie lepszą poprawę w grupie, w której dołączono poradnictwo dietetyczne w porównaniu z grupą, której udzielano wsparcia społecznego [14].

Jeśli chodzi o poszczególne składniki pokarmowe diety i ich wpływ na objawy depresji, korzystnego działania w leczeniu depresji dowiedziono w przypadku zastosowania kwasów omega-3 [15], cynku [16, 17], N-acetylocysteiny [18], witamin z grupy B (w tym folianów) [19], witaminy D [20]. Brakuje nadal dobrze zaplanowanych i przeprowadzonych badań interwencyjnych w dużych grupach chorych, które pozwoliłyby na uzyskanie większej siły statystycznej publikowanych wyników, a tym samym wiarygodnych, jednoznacznych informacji.

Dotychczas niewiele badań koncentrowało się na zależnościach między dietą a ChAD, choć można przypuszczać, że część obserwacji na temat osób chorujących na depresję może odnosić się do pacjentów z ChAD. W przeglądzie takich badań [21] (stan do lutego 2015 r.) Lopresti i Jacka omówili wyniki przedstawione w pięciu artykułach. Przeprowadzona przez autorów kwerenda po kolejnych dwóch latach (do lutego 2017 r.) nie ujawniła nowych artykułów w tym zakresie.

Elsmie i wsp. [22] stwierdzili, że pacjenci z ChAD spożywali więcej węglowodanów, a kobiety z ChAD miały też wyższy wskaźnik całkowitego spożycia energii (*total energy intake*). Większe spożycie owoców morza powiązane było w badaniu Noaghiula i Hibbelna [23] z mniejszą częstością zachorowania na ChAD. Analiza danych z rejestru krajowego weteranów przeprowadzona przez Kilbourne i wsp. [24] ujawniła, że osoby z ChAD częściej podawały, że spożywają tylko jeden posiłek dziennie i mają trudności z zaopatrzeniem i gotowaniem. W badaniu australijskim pacjentki z ChAD miały wyższy wskaźnik spożycia energii oraz częściej konsumowały produkty charakterystyczne dla diety zachodniej [25]. U ambulatoryjnych pacjentów z ChAD w Japonii większe nasilenie objawów stwierdzano w grupie, która podawała rzadsze spożywanie produktów diety śródziemnomorskiej [26].

Autorzy przeglądu podkreślili, że interakcje zachodzące pomiędzy dietą a ChAD nie są do końca poznane. Być może nieprawidłowa dieta w ChAD ma znaczenie przyczynowe, może pogarsza przebieg choroby, może jest elementem stylu życia. Znany jest związek między leczeniem farmakologicznym stosowanym w ChAD a otyłością [27], więc być może ta niewłaściwa dieta jest wynikiem niepożądanego działania leków. Preferowanie spożywania produktów bogatych w cukier i tłuszcz przez pacjentów z ChAD Lopresti i Jacka [21] postrzegali jako metodę samoleczenia (cukier może zmniejszać kortyzolemię wywołaną przez stres, który często jest stwierdzany u chorych z ChAD). Interakcja dieta–ChAD jest prawdopodobnie złożona i wieloczynnikowa.

Znaczenie diety w ChAD

Opisana powyżej współchorobowość (*comorbidity*) chorób somatycznych i ChAD wiąże się z trudnościami terapeutycznymi, lekoopornością i cięższym przebiegiem ChAD [28]. W tym kontekście właściwa dieta/właściwe odżywianie w ChAD może prowadzić do zmniejszenia zagrożeń związanych z chorobami dietozależnymi, ale też wywierać korzystny wpływ na przebieg ChAD. Przykładowo pacjenci z ChAD i cukrzycą typu 2 lub nietolerancją glukozy wykazują większe ryzyko niekorzystnego (chronicznego) przebiegu ChAD niż pacjenci bez zaburzeń regulacji glikemii [29],

a zmiany (zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie) masy ciała wiążą się z częstością występowania faz maniakalnych i depresyjnych [28].

Dieta (jej skład i jakość) może również wywoływać/podtrzymywać zaburzenia mechanizmów biologicznych związanych z powstawaniem, rozwojem i leczeniem ChAD. Zaliczamy do nich m.in. przekąźnictwo monoaminergiczne, procesy zapalne, stres oksydacyjny, aktywność mitochondrialną, neuroplastyczność i neurogenezę [21, 30, 31]. Liczne badania przedkliniczne wskazują na wpływ diety/odżywiania się na te mechanizmy, choć nadal nie zostały ustalone takie zależności w badaniach dotyczących ChAD.

Teoria monoaminergiczna zakłada istotną rolę zaburzeń transmisji serotoninerdycznej, noradrenergicznej i dopaminergicznej w patogenezie zaburzeń afektywnych. Badania na zwierzętach dowiodły, że dieta wysokotłuszczowa może bezpośrednio wpływać na przekąźnictwo monoaminergiczne [32, 33]. Taka dieta u zwierząt powodowała też nieskuteczność fluoksetyny w leczeniu zachowań związanych ze stresem [34]. U ludzi dieta wysokotłuszczowa z wysokowęglowodanowymi przekąskami wpływała na zmniejszenie transmisji serotoninerdycznej w podwzgórzu [35]. Opisany pozytywny wpływ diety ketogennej na stabilizację nastroju w ChAD [36] być może związany jest ze zwiększeniem aktywności dopaminergicznej w systemie mezołimbicznym [37]. W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na znaczenie procesów zapalnych w patogenezie ChAD [38, 39]. Dieta śródziemnomorska i większe spożycie owoców i warzyw wiąże się ze zmniejszeniem procesów zapalnych [40, 41], natomiast dieta, w której dominują zachodnie wzorce żywieniowe, jest uznawana za „prozapalną”, związaną ze wzrostem stężenia takich markerów stanu zapalnego, jak interleukina-6 i białko C-reaktywne [42].

Mózgowy czynnik wzrostu (BDNF – *Brain-derived Neurotrophic Factor*) wpływa na wzrost i różnicowanie neuronów. Wskazywano na wzrost stężenia BDNF w surowicy osób stosujących dietę śródziemnomorską [43] oraz na oddziaływanie składników diety (cynku i flawonoidów) na czynność BDNF [44]. W badaniach na zwierzętach potwierdzono obniżenie ekspresji BDNF w mózgu i pogorszenie jakości nowych neuronów powstających w hipokampie u gryzoni na diecie wysokotłuszczowej [45, 46]. W przeglądzie literatury dotyczącej sposobu żywienia/diety zwierząt i ludzi [47] stwierdzono, że skład diety (zawartość tłuszczów i węglowodanów), częstotliwość spożywania posiłków oraz ich kaloryczność wpływają na neurogenezę w hipokampie. W longitudinalnych badaniach przeprowadzonych w Australii przez Jackę i wsp. [48] stwierdzono u osób odżywiających się według tzw. diety zachodniej mniejszą objętość lewego hipokampu w porównaniu z osobami, które odżywiały się właściwie.

Stres oksydacyjny i zaburzenia aktywności mitochondrialnej również związane są z patogenezą ChAD. Beyer i Payne [8] wskazują, że mózg jest organem, którego funkcje i struktura są w znacznym stopniu zależne od dostarczanej energii, a uszkodzenia mitochondriów (odpowiedzialnych w neuronie za produkcję energii) mogą prowadzić do nasilenia stresu oksydacyjnego i w konsekwencji – do dalszego uszkodzenia mitochondriów. Badania dowodzą, że właśnie dieta może znacząco wpływać na funkcje mitochondriów przez zmniejszanie stresu oksydacyjnego i ochronę DNA mitochondriów przed uszkodzeniem wywołanym przez oksydację. Dieta w typie

śródziemnomorskiej i większe spożycie ryb wiążą się z obniżeniem stężenia markerów stresu oksydacyjnego w surowicy [49] oraz w moczu [50]. Badania na zwierzętach ujawniają, że dieta ketogeniczna może działać ochronnie na mitochondria narażone na uszkodzenia w stresie oksydacyjnym [51].

Składniki odżywcze, witaminy, mikroelementy w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Rola wybranych składników odżywczych (*nutrients*) w powstawaniu, przebiegu i potencjalnie w leczeniu ChAD została omówiona w 2015 roku przez Beyera i Payne [8]. Badania w tym zakresie są nieliczne, prowadzone w niewielkich grupach, nie-randomizowane. Ograniczenia te dotyczą zarówno badań w zakresie zastosowania różnych diet, jak i badań wpływu poszczególnych składników pokarmowych (w tym suplementów diety) w ChAD. Uzyskane dotychczas wyniki są niejednoznaczne, o niewielkim potencjale zastosowania w praktyce.

W ostatnich latach dużo uwagi poświęca się nutraceutykom, czyli substancjom odżywczym, które przez udział w procesach metabolicznych wywierają udokumentowany i korzystny wpływ na zdrowie i są wykorzystywane w leczeniu. Sarris i wsp. [52] przeprowadzili w 2011 roku systematyczny przegląd literatury na temat stosowania nutraceutyków w leczeniu ChAD, a następnie w 2017 roku na temat zastosowania nutraceutyków w leczeniu depresji, w tym w depresji w ChAD [53]. W 2014 roku w przeglądzie Rakofsky'ego i Dunlopa [54] podzielono składniki odżywcze wykorzystywane jako nutraceutyki na dwie grupy: związki niezbędne (*essential nutrients*), czyli takie, które człowiek musi pozyskać z diety (np. kwasy omega 3, kwas foliowy), oraz składniki endogenne (*nonessential*) (np. n-acetylocysteina, inozytol). Nutraceutyki mogą działać podobnie jak np. leki normotymiczne (sole litu, walproininany), być może u niektórych chorych nutraceutyki dostarczają (lub umożliwiają odtworzenie) brakujących składników, by utrzymać ich fizjologiczne stężenia. Możliwe jest również, że dzięki suplementacji zwiększona ilość danego związku prowadzi do reakcji wewnątrzkomórkowych, których rezultatem jest zmniejszenie nasilenia/ustąpienie objawów choroby. Przypuszcza się, że możliwe jest też działanie addytywne lub synergistyczne nutraceutyków z lekami normotymicznymi [54].

Na podstawie wyżej wymienionych przeglądów [52–54] przedstawiamy wybrane związki, którym przypisuje się znaczenie w patogenezie, przebiegu i leczeniu ChAD.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega 3 (WNKO3) (eikozapentaenowy, dokozaheksaenowy) są niezbędne w rozwoju i czynnościach mózgu, w tym w dojrzewaniu neuronów, ich migracji oraz procesach synaptogenezy, plastyczności, neurogenezy i w przewodnictwie nerwowym [55]. Podkreśla się, że w zachodniej diecie jest zbyt mało kwasów tłuszczowych z rodziny omega 3. Wiele badań epidemiologicznych i interwencyjnych dotyczyło zależności między spożyciem produktów będących źródłem WNKO3 w diecie czy suplementacją tymi kwasami a występowaniem lub nasileniem depresji [56]. Dostępne są również wyniki badań wskazujące na celowość zwiększania zawartości tego składnika w diecie osób z ChAD (patrz podsumowanie badań w [8]). W leczeniu depresji stosowano dawki 1–2 g kwasu eikozapentaenowego

dziennie, uzyskując redukcję objawów depresji, także dwubiegunowej [53]. Choć nie mamy jednoznacznych dowodów na ich terapeutyczne działanie w ChAD, to wskazuje się, że WNKO3 nie mają efektów ubocznych, a ich spożywanie jest korzystne dla ogólnego stanu zdrowia.

Jednym z głównych endogennych związków o działaniu antyoksydacyjnym w mózgu jest glutation. Doustna suplementacja samego glutationu jest mało efektywna (w większości ulega hydrolizie i słabo przenika barierę krew–mózg), stwierdzono jednak, że celowe jest podawanie N-acetylocysteiny (NAC). NAC dostarcza l-cysteinę niezbędną w syntezie glutationu, ale również sama wykazuje działanie antyoksydacyjne [57].

W badaniach klinicznych u pacjentów z ChAD dodawano NAC w dawce 500 lub 1000 mg dwa razy dziennie do standardowego leczenia ostrego epizodu depresji oraz w okresie leczenia podtrzymującego i stwierdzono zmniejszenie nasilenia objawów depresji oraz poprawę funkcjonowania i jakości życia [58, 59]. Choć NAC jest dobrze tolerowana, dane dotyczące tolerancji w stosowaniu przewlekłym są ograniczone.

W przeglądach systematycznych z metaanalizą potwierdzono związek niskiego stężenia witaminy D z depresją [60] i wykazano skuteczność suplementacji witaminy D w redukcji objawów depresji u pacjentów z klinicznie bardziej nasiloną depresją [61], nie ujawniono natomiast takiego działania u osób z objawami depresji o niewielkim nasileniu [62]. Autorzy przeglądu wskazują wszakże, że nadal nie ma jednoznacznych wyników badań kontrolowanych odnośnie zastosowania witaminy D w zapobieganiu i leczeniu depresji, które by umożliwiły stwierdzenie, czy związek ten nie jest przypadkowy. Badań dotyczących roli witaminy D u pacjentów z ChAD jest bardzo mało, choć ustalono, że niedobory witaminy D w grupie ambulatoryjnych chorych z ChAD występują 4,7-krotnie częściej niż w populacji ogólnej [63].

Uważa się, że kwas foliowy i inne foliany mogą mieć znaczenie w leczeniu depresji, co tłumaczy się m.in. ich udziałem w syntezie neurotransmiterów i wpływem na metylację DNA [64]. W wielu badaniach stwierdzano, że osoby z depresją mają niższe stężenie folianów w osoczu i erytrocytach w porównaniu z osobami zdrowymi i pacjentami z innymi zaburzeniami psychicznymi [65]. Niższe stężenie folianów wiązało się z gorszą odpowiedzią na farmakologiczne leczenie przeciwdepresyjne. Należy pamiętać, że skuteczność lub brak skuteczności stosowania kwasu foliowego może się wiązać z chemiczną formą podaży tej witaminy – ponieważ kwas foliowy, w przeciwieństwie do naturalnych folianów, musi być przekształcony w formę metabolicznie aktywną, by przekroczyć barierę krew–mózg, a ok. 30% populacji ma genetycznie uwarunkowany deficyt enzymu niezbędnego do tego przekształcenia [66]. Zaleca się rozważenie podawania kwasu foliowego w postaci kwasu lewomefoliowego, o wyższej biodostępności, i być może bardziej dzięki temu skutecznej [67]. Badań na temat stężenia kwasu foliowego i jego przyjmowania w ChAD jest bardzo niewiele. Niektórzy autorzy podają, że wnioski z badań chorych na depresję [68] mogą się również odnosić do chorych z ChAD. Przeprowadzono badanie potencjalizacji litu kwasem foliowym (200 µg/d) w leczeniu ChAD – autorzy tego doniesienia zaproponowali rozważenie suplementacji kwasem foliowym w leczeniu podtrzymującym [69]. W 2009 roku Behzadi i wsp. [70] przedstawili zachęcające wyniki odnośnie dołącza-

nia kwasu foliowego do walproinianów stosowanych w leczeniu manii. W niedawno opublikowanym badaniu opisano korzystne skutki dodania kwasu lewomefoliowego do standardowego leczenia w grupie dziesięciu chorych z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu pierwszego [71].

Istotną rolę w patogenezie zaburzeń afektywnych przypisuje się również nieprawidłowościom związanym z obrotem (podaż, przyswajanie, stężenia wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe itd.) niektórych mikroelementów. Badania w tym zakresie wskazują zazwyczaj, że stężenia mikroelementów w surowicy pacjentów z chorobami afektywnymi różnią się od stężeń grupy kontrolnej, ale mieszczą się w granicach normy. W grupie chorych z ChAD stwierdzano obniżone stężenie cynku w fazie depresji, ale w okresie manii/hipomanii stężenie cynku w surowicy było zbliżone do tego u osób zdrowych [72]. Stężenie magnezu w surowicy pacjentów z ChAD w okresach depresji, manii i hipomanii było znacząco wyższe w porównaniu z wynikami zdrowych osób, w okresie remisji normalizowało się i nie różniło się w porównaniu z grupą kontrolną [73]. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia miedzi u pacjentów z ChAD w różnych fazach choroby i w grupie kontrolnej. U większości badanych stężenie miedzi było w granicach normy. Stężenie miedzi wykazywało związek z liczbą epizodów afektywnych – obniżało się wraz z liczbą przebytych epizodów choroby [74].

Nie są znane wyniki badań kontrolowanych przyjmowania cynku czy magnezu w leczeniu ChAD. W leczeniu depresji dodawano do leku przeciwdepresyjnego 15–30 mg cynku dziennie [53].

W wielu doniesieniach podkreślano dobrą tolerancję przyjmowanych nutraceutyków i niski wskaźnik przerywania terapii. Należy jednak pamiętać o możliwości wystąpienia interakcji, działań niepożądanych i przedawkowania oraz, jak wspomniano, o braku danych na temat odległych skutków ich stosowania w leczeniu. Utrudnieniem w ocenie działania nutraceutyków jest fakt, że w większości nie są to zarejestrowane leki, a zawartość aktywnego składnika w poszczególnych preparatach może się bardzo różnić. Wydaje się, że w rozważaniach na temat diety w ChAD ważne jest też, by oceniać nie tylko to, co dieta chorego zawiera, ale również co zostało z niej wykluczone, bowiem zarówno to, co spożywamy, jak i to, czego nam brakuje, wpływa na organizm. Na zakończenie trzeba zauważyć, że wśród badań dotyczących zależności między dietą a zaburzeniami psychicznymi coraz większe zainteresowanie wzbudzają takie zagadnienia, jak mikrobiota [75, 76], głodowanie (ketogeneza) [77], wpływ żywności fermentowanej [78], zastosowanie żywności funkcjonalnej (np. jogurty tzw. probiotyczne) [79, 80], jednak nie są nam znane badania tych czynników u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową.

Jak podkreślają australijscy psychiatrzy w swoich obszernych wytycznych odnośnie leczenia zaburzeń nastroju [81], należy brać pod uwagę subiektywne poczucie pacjenta, że stosowanie w leczeniu ChAD (obok farmakoterapii) suplementacji wybranymi składnikami odżywczymi, uzupełnianie mikroelementów, wprowadzanie modyfikacji dietetycznych jest dla niego korzystne. W wypadku niektórych pacjentów możliwość takiego aktywnego uczestniczenia w leczeniu daje im poczucie kontroli i wzmacnia przekonanie, że dobrze sobie radzą z chorobą [82].

Wnioski/podsumowanie

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie znaczeniem diety i jej składników w patogenezie, przebiegu i leczeniu, a nawet zapobieganiu ChAD. Dieta, zwyczajnie żywieniowe, z uwzględnieniem udziału składników odżywczych o możliwym korzystnym wpływie na leczenie ChAD, to potencjalny cel interwencji – poradnictwa żywieniowego – w leczeniu ChAD. Niestety, nadal brakuje wyników dobrze zaprojektowanych, długofalowych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w dużych grupach chorych, które dostarczyłyby wiarygodnych i jednoznacznych informacji dotyczących efektów stosowania wybranych strategii żywieniowych w ChAD. Wydaje się jednak, że uzyskane dane są wystarczające, by u pacjentów z ChAD oceniać możliwe niedobory składników odżywczych i zwyczaje żywieniowe oraz rozważyć suplementację czy stosowanie dietetycznych modyfikacji żywieniowych (z oczywistą, znaną korzyścią dla zdrowia somatycznego). Jednocześnie wprowadzanie zmian w zakresie diety może poprawiać skuteczność leczenia ChAD przez zwiększenie poczucia kontroli u chorego i wzmocnienie wrażenia, że lepiej sobie radzi z chorobą. Konieczne są dalsze badania żywieniowe w ChAD, które pomogą wyjaśnić, w jakim stopniu dotychczasowe zwyczaje żywieniowe pacjentów oraz wprowadzenie interwencji żywieniowych mogą wpływać na patofizjologię, przebieg i leczenie tej choroby.

Piśmiennictwo

1. Miller SB, Dell’Osso B, Ketter TA. *The prevalence and burden of bipolar depression*. J. Affect. Disord. 2014; 169(Suppl. 1): 3–11.
2. McLaren KD, Marangell LB. *Special considerations in the treatment of patients with bipolar disorder and medical co-morbidities*. Ann. Gen. Hosp. Psychiatry 2004; 3(1): 7.
3. Miller C, Bauer MS. *Excess mortality in bipolar disorders*. Curr. Psychiatry Rep. 2014; 16(11): 499.
4. Lala SV, Sajatovic M. *Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: A literature review*. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2012; 25(1): 20–25.
5. Connolly KR, Thase ME. *The clinical management of bipolar disorder: A review of evidence-based guidelines*. Prim. Care Companion CNS Disord. 2011; 13(4).
6. Willett WC, Koplan JP, Nugent R, Dusenbury C, Puska P, Gaziano TA. *Prevention of chronic disease by means of diet and lifestyle changes*. W: Jamison DT, Breman JG, Measham Ar i wsp. red. *Disease control priorities in developing countries*. Washington (DC); 2006.
7. Rees K, Dyakova M, Ward K, Thorogood M, Brunner E, Rees K. *Dietary advice for reducing cardiovascular risk*. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 28(3): CD002128. Doi: 10.1002/14651858.CD002128.pub4.
8. Beyer JL, Payne ME. *Nutrition and bipolar depression*. Psychiatr. Clin. North. Am. 2016; 39(1): 75–86.
9. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP i wsp. *Nutritional medicine as mainstream in psychiatry*. Lancet Psychiatry 2015; 2(3): 271–274.

10. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. *Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis*. Ann. Neurol. 2013; 74(4): 580–591. Doi: 10.1002/ana.23944.
11. Rahe C, Unrath M, Berger K. *Dietary patterns and the risk of depression in adults: A systematic review of observational studies*. Eur. J. Nutr. 2014; 53(4): 997–1013.
12. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. *A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults*. Am. J. Clin. Nutr. 2014; 99(1): 181–197.
13. Opie RS, O’Neil A, Itsiopoulos C, Jacka FN. *The impact of whole-of-diet interventions on depression and anxiety: A systematic review of randomised controlled trials*. Public Health Nutr. 2015; 18(11): 2074–2093. Doi: 10.1017/S1368980014002614.
14. Jacka FN, O’Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M i wsp. *A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the ‘SMILES’ trial)*. BMC Med. 2017; 15(1): 23. Doi: 10.1186/s12916-017-0791-y.
15. Mischoulon D, Freeman MP. *Omega-3 fatty acids in psychiatry*. Psychiatr. Clin. North. Am. 2013; 36(1): 15–23.
16. Lai J, Moxey A, Nowak G, Vashum K, Bailey K, McEvoy M. *The efficacy of zinc supplementation in depression: Systematic review of randomised controlled trials*. J. Affect. Disord. 2012; 136(1–2): 31–39.
17. Styczeń K, Sowa-Kućma M, Siwek M, Dudek D, Reczyński W, Szewczyk B i wsp. *The serum zinc concentration as a potential biological marker in patients with major depressive disorder*. Metab. Brain Dis. 2017; 32(1): 97–103.
18. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. *The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry*. Trends Pharmacol. Sci. 2013; 34(3): 167–177.
19. Fava M, Mischoulon D. *Folate in depression: Efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues*. J. Clin. Psychiatry 2009; 70(Suppl. 5): 12–17.
20. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. *Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease*. Front Neuroendocrinol. 2013; 34(1): 47–64.
21. Lopresti AL, Jacka FN. *Diet and bipolar disorder: A review of its relationship and potential therapeutic mechanisms of action*. J. Altern. Complement. Med. 2015; 21(12): 733–739.
22. Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Williams SM, Romans SE. *Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62(6): 486–491.
23. Noaghiul S, Hibbeln JR. *Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders*. Am. J. Psychiatry 2003; 160(12): 2222–2227.
24. Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. *Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2007; 9(5): 443–452.
25. Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, Williams LJ, Nicholson GC, Kotowicz MA i wsp. *Diet quality in bipolar disorder in a population-based sample of women*. J. Affect. Disord. 2011; 129(1–3): 332–337.
26. Noguchi R, Hiraoka M, Watanabe Y, Kagawa Y. *Relationship between dietary patterns and depressive symptoms: Difference by gender, and unipolar and bipolar depression*. J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo) 2013; 59(2): 115–122.
27. Fagiolini A, Chengappa KN. *Weight gain and metabolic issues of medicines used for bipolar disorder*. Curr. Psychiatry Rep. 2007; 9(6): 521–528.

28. Reininghaus EZ, Lackner N, Fellendorf FT, Bengesser S, Birner A, Reininghaus B i wsp. *Weight cycling in bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2015; 171: 33–38.
29. Calkin CV, Ruzickova M, Uher R, Hajek T, Slaney CM, Garnham JS i wsp. *Insulin resistance and outcome in bipolar disorder*. Br. J. Psychiatry 2015; 206(1): 52–57.
30. Berk M, Kapczynski F, Andrezza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M i wsp. *Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2011; 35(3): 804–817.
31. Maletic V, Raison C. *Integrated neurobiology of bipolar disorder*. Front. Psychiatry 2014; 5: 98. Doi: 10.3389/fpsy.2014.00098.
32. Krishna S, Keralapurath MM, Lin Z, Wagner JJ, La Serre de CB, Harn DA i wsp. *Neurochemical and electrophysiological deficits in the ventral hippocampus and selective behavioral alterations caused by high-fat diet in female C57BL/6 mice*. Neuroscience 2015; 297: 170–181.
33. Wakabayashi C, Numakawa W, Ooshima Y, Hattori K, Kunugi H. *Possible role of the dopamine D1 receptor in the sensorimotor gating deficits induced by high-fat diet*. Psychopharmacology (Berl.) 2015; 232(24): 4393–4400. Doi: 10.1007/s00213-015-4068-x.
34. Isingrini E, Camus V, Le Guisquet AM, Pingaud M, Devers S, Belzung C. *Association between repeated unpredictable chronic mild stress (UCMS) procedures with a high fat diet: a model of fluoxetine resistance in mice*. PLoS One 2010; 5(4): e10404. Doi: 10.1371/journal.pone.0010404.
35. Koopman KE, Booij J, Fliers E, Serlie MJ, Fleur la SE. *Diet-induced changes in the Lean Brain: Hypercaloric high-fat-high-sugar snacking decreases serotonin transporters in the human hypothalamic region*. Mol. Metab. 2013; 2(4): 417–422.
36. Phelps JR, Siemers SV, El-Mallakh RS. *The ketogenic diet for type II bipolar disorder*. Neurocase 2013; 19(5): 423–426.
37. Church WH, Adams RE, Wyss LS. *Ketogenic diet alters dopaminergic activity in the mouse cortex*. Neurosci. Lett. 2014; 571: 1–4.
38. Rosenblat JD, McIntyre RS. *Bipolar disorder and inflammation*. Psychiatr. Clin. North. Am. 2016; 39(1): 125–137.
39. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. *Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: A systematic review of the literature*. J. Clin. Psychiatry 2009; 70(8): 1078–1090.
40. Barbaresco 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): 511–527.
41. Holt EM, Steffen LM, Moran A, Basu S, Steinberger J, Ross JA i wsp. *Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents*. J. Am. Diet. Assoc. 2009; 109(3): 414–421.
42. Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM i wsp. *Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Am. J. Clin. Nutr. 2006; 83(6): 1369–1379.
43. Sánchez-Villegas A, Galbete C, Martínez-González MA, Martínez JA, Razquin C, Salas-Salvadó J i wsp. *The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: The PREDIMED-NAVARRA randomized trial*. Nutr. Neurosci. 2011; 14(5): 195–201.
44. Numakawa T, Richards M, Nakajima S, Adachi N, Furuta M, Odaka H i wsp. *The role of brain-derived neurotrophic factor in comorbid depression: Possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition*. Front. Psychiatry 2014; 5: 136. Doi: 10.3389/fpsy.2014.00136.
45. Kishi T, Hirooka Y, Nagayama T, Isegawa K, Katsuki M, Takesue K i wsp. *Calorie restriction improves cognitive decline via up-regulation of brain-derived neurotrophic factor: Tropomyosin*

- related kinase B in hippocampus of obesity-induced hypertensive rats.* Int. Heart J. 2015; 56(1): 110–115.
46. Liu X, Zhu Z, Kalyani M, Janik JM, Shi H. *Effects of energy status and diet on Bdnf expression in the ventromedial hypothalamus of male and female rats.* Physiol. Behav. 2014; 130: 99–107.
 47. Zainuddin MS, Thuret N. *Nutrition, adult hippocampal neurogenesis and mental health.* Br. Med. Bull. 2012; 103(1): 89–114.
 48. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, Sachdev P, Butterworth P. *Western diet is associated with a smaller hippocampus: A longitudinal investigation.* BMC Med. 2015; 13: 215. Doi: 10.1186/s12916-015-0461-x.
 49. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, Torre de la R i wsp. *Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: A randomized controlled trial.* Arch. Intern. Med. 2007; 167(11): 1195–1203.
 50. Mitjavila MT, Fandos M, Salas-Salvadó J, Covas MI, Borrego S, Estruch R i wsp. *The Mediterranean diet improves the systemic lipid and DNA oxidative damage in metabolic syndrome individuals. A randomized, controlled, trial.* Clin. Nutr. 2013; 32(2): 172–178.
 51. Jarrett SG, Milder JB, Liang LP, Patel M. *The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels.* J. Neurochem. 2008; 106(3): 1044–1051.
 52. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. *Adjunctive nutraceuticals with standard pharmacotherapies in bipolar disorder: A systematic review of clinical trials.* Bipolar. Disord. 2011; 13(5–6): 454–465.
 53. Sarris J. *Clinical use of nutraceuticals in the adjunctive treatment of depression in mood disorders.* Australas. Psychiatry 2017; 25(4): 369–372.
 54. Rakofsky JJ, Dunlop BW. *Review of nutritional supplements for the treatment of bipolar depression.* Depress. Anxiety 2014; 31(5): 379–390.
 55. Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J. *Egzogenne wielonienasycone kwasy tłuszczowe mogą poprawiać sprawność wybranych funkcji poznawczych.* Psychiatr. Psychol. Klin. 2008; 8: 178–191.
 56. Wilczyńska A. *Fatty acids in treatment and prevention of depression.* Psychiatr. Pol. 2013; 47(4): 657–666.
 57. Dean OM, Buuse van den M, Berk M, Copolov DL, Mavros C, Bush AI. *N-acetyl cysteine restores brain glutathione loss in combined 2-cyclohexene-1-one and d-amphetamine-treated rats: Relevance to schizophrenia and bipolar disorder.* Neurosci. Lett. 2011; 499(3): 149–153.
 58. Berk M, Dean O, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes BS i wsp. *The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: An open label trial.* J. Affect. Disord. 2011; 135(1–3): 389–394.
 59. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I i wsp. *N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder – a double-blind randomized placebo-controlled trial.* Biol. Psychiatry 2008; 64(6): 468–475.
 60. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. *Vitamin D deficiency and depression in adults: Systematic review and meta-analysis.* Br. J. Psychiatry 2013. 202: 100–107.
 61. Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, Falzon L, Homma K, Ezeokoli N i wsp. *Vitamin D supplementation for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Psychosom. Med. 2014; 76(3): 190–196.
 62. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AM. *Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials.* Nutrition 2015; 31(3): 421–429.

63. Boerman R, Cohen D, Schulte PF, Nugter A. *Prevalence of vitamin D deficiency in adult outpatients with bipolar disorder or schizophrenia*. J. Clin. Psychopharmacol. 2016; 36(6): 588–592.
64. Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB. *Folate and DNA methylation: A review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role*. Adv. Nutr. 2012; 3(1): 21–38.
65. Morris DW, Trivedi MH, Rush AJ. *Folate and unipolar depression*. J. Altern. Complement. Med. 2008; 14(3): 277–285.
66. Stover PJ, Durga J, Field MS. *Folate nutrition and blood-brain barrier dysfunction*. Curr. Opin. Biotechnol. 2017; 44: 146–152.
67. Fava M, Shelton RC, Zajecka JM. *Evidence for the use of l-methylfolate combined with antidepressants in MDD*. J. Clin. Psychiatry 2011; 72(8): e25. Doi: 10.4088/JCP.11012tx1c.
68. Owen RT. *Folate augmentation of antidepressant response*. Drugs Today (Barc.) 2013; 49(12): 791–798.
69. Coppen A, Chaudhry S, Swade C. *Folic acid enhances lithium prophylaxis*. J. Affect. Disord. 1986; 10(1): 9–13.
70. Behzadi AH, Omrani Z, Chalian M, Asadi S, Ghadiri M. *Folic acid efficacy as an alternative drug added to sodium valproate in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder: A double-blind randomized controlled trial*. Acta Psychiatr. Scand. 2009; 120(6): 441–445.
71. Nierenberg AA, Montana R, Kinrys G, Deckersbach T, Dufour S, Baek JH. *L-Methylfolate For Bipolar I depressive episodes: An open trial proof-of-concept registry*. J. Affect. Disord. 2017; 207: 429–433.
72. Siwek M, Sowa-Kućma M, Styczeń K, Szewczyk B, Reczyński W, Misztak P i wsp. *Decreased serum zinc concentration during depressive episode in patients with bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2016; 190: 272–277.
73. Siwek M, Styczeń K, Sowa-Kućma M, Dudek D, Reczyński W, Szewczyk B i wsp. *The serum concentration of magnesium as a potential state marker in patients with diagnosis of bipolar disorder*. Psychiatr. Pol. 2015; 49(6): 1277–1287.
74. Siwek M, Styczeń K, Sowa-Kućma M, Dudek D, Reczyński W, Szewczyk B i wsp. *Stężenie miedzi w surowicy w chorobie afektywnej dwubiegunowej*. Psychiatr. Pol. 2017; 51(3): 469–481.
75. Dash S, Clarke G, Berk M, Jacka FN. *The gut microbiome and diet in psychiatry: Focus on depression*. Curr. Opin. Psychiatry 2015; 28(1): 1–6.
76. Macedo D, Filho AJ, Soares de Sousa CN, Quevedo J, Barichello T, Júnior HV i wsp. *Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness*. J. Affect. Disord. 2017; 208: 22–32.
77. Fond G, Macgregor A, Leboyer M, Michalsen A. *Fasting in mood disorders: Neurobiology and effectiveness. A review of the literature*. Psychiatry Res. 2013; 209(3): 253–258.
78. Selhub EM, Logan AC, Bested AC. *Fermented foods, microbiota, and mental health: Ancient practice meets nutritional psychiatry*. J. Physiol. Anthropol. 2014. 33: 2. Doi: 10.1186/1880-6805-33-2.
79. Marin IA, Goertz JE, Ren T, Rich SS, Onengut-Gumuscu S, Farber E i wsp. *Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior*. Sci. Rep. 2017; 7: 43859. Doi: 10.1038/srep43859.
80. Wallace CJK, Milev R. *The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: A systematic review*. Ann. Gen. Psychiatry 2017; 16: 14. Doi: 10.1186/s12991-017-0138-2.
81. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K i wsp. *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders*. <https://>

www.ranzcp.org/Files/Resources/Publications/CPG/Clinician/Mood-Disorders-CPG.aspx
(dostęp: czerwiec 2017).

82. Moerman DE, Jonas WB. *Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response*. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 471–476.

Adres: Dorota Łojko
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 25.08.2017
Zrecenzowano: 11.09.2017
Otrzymano po poprawie: 3.10.2017
Przyjęto do druku: 17.10.2017