



تعاملات میکروبیوتای دستگاه گوارش - رژیم غذایی مدیترانه‌ای در اختلال افسردگی اساسی: مطالعه مروری

عرفان سروش^۱، الهه سال مه^۲، اشکان حاج جعفری^۲، سید اشکان دهقانی^۱، **سید داور سیادت^{۱*}**

^۱ بخش سل و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

^۲ دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۱/۳۰

چکیده

اختلال افسردگی اساسی یک بیماری ناتوان کننده در حال رشد است که نزدیک به ۲۸۰ میلیون نفر را در سراسر دنیا تحت تاثیر قرار داده است. عوامل مختلفی در ایجاد اختلال افسردگی اساسی نقش دارند که از تاثیرگذارترین آن‌ها رژیم غذایی و میکروبیوتای دستگاه گوارش است. به نظر می‌رسد با توجه به اینکه رژیم غذایی افراد افسرده الگوی نامناسبی دارد و فاقد برخی از مواد مغذی حیاتی است، مداخلات تغذیه‌ای در جهت سالم سازی رژیم غذایی و تعدیل میکروبیوتای دستگاه گوارش تاثیرات قابل توجهی بر بهبود آن‌ها داشته باشد. در دهه‌های اخیر، اهمیت میکروبیوتای دستگاه گوارش در حفظ سلامت روان انسان و تأثیرات گوناگون رژیم‌های غذایی بر ترکیب آن مورد توجه قرار گرفته است. رژیم غذایی مدیترانه‌ای به عنوان یک رژیم غذایی سالم و مغذی اثرات مثبت قابل توجهی بر محور روده - مغز دارد و توجه به این ارتباطات می‌تواند به ساختارهای تغذیه‌ای بهینه برای ارتقاء سلامت گوارشی و روانی انسان منجر شود. این مطالعه با هدف مرور گسترده و علمی از این تحقیقات به بررسی نقش میکروبیوتای دستگاه گوارش و رژیم غذایی مدیترانه‌ای در اختلال افسردگی اساسی می‌پردازد.

کلمات کلیدی: اختلال افسردگی اساسی، رژیم غذایی مدیترانه‌ای، میکروبیوتا، سلامت روان، محور روده مغز

* D.siadat@gmail.com

مقدمه

اختلالات افسردگی در طیف وسیعی از سنین کودکی تا اواخر عمر رخ می‌دهد که با از دست دادن علاقه، ناامیدی، احساس گناه یا بی‌ارزشی، کمبود انرژی، عدم تمرکز، تغییرات اشتها، اضطراب و اختلالات خواب همراه است و باعث ایجاد مشکلاتی در برنامه‌های روزمره می‌شود که با افکار خودکشی مرتبط هستند و هزینه‌های زیادی را بر جامعه تحمیل می‌کنند (۱-۳). هنگامی که یک اختلال افسردگی برای مدت طولانی با شدت متوسط یا شدید ادامه یابد، باعث ایجاد وضعیت نامطلوبی می‌شود که به آن اختلال افسردگی اساسی (MDD)^۲ می‌گویند که یک بیماری روانی و عاطفی شایع است و تخمین زده می‌شود حدود ۲۸۰ میلیون نفر را در سراسر دنیا تحت تاثیر قرار می‌دهد. میزان شیوع MDD در زنان کشورهای درحال توسعه و توسعه یافته تقریباً دو برابر مردان است. پاسخ‌دهی کمتر به رویکردهای درمانی مرسوم در میان افراد مبتلا به MDD باعث شده است که کیفیت زندگی این بیماران تحت تاثیر قرار بگیرد و خطر خودکشی افزایش یابد (۴-۶). بسیاری از عوامل ژنتیکی و محیطی مانند داروهای غیرمجاز یا تجویز شده، استرس روانی، میکروبیوم‌ها و رژیم غذایی در پاتوژنز اختلالات افسردگی نقش دارند. با این حال، ساز و کار اساسی پاتوژنز بیماری پیچیده است و شامل تأثیر متقابل عوامل کلیدی مختلف مربوط به ژنتیک، اپی ژنتیک و سیستم ایمنی میزبان و سایر موارد است (۷).

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که میکروبیوتای دستگاه گوارش از طریق محور روده-مغز^۳ بر سلامت روان انسان تاثیر می‌گذارد (۸). مفهوم دیسبیوزیس دستگاه گوارش^۴ - یک تغییر غیر طبیعی در ترکیب و عملکرد میکروبیوتای دستگاه گوارش - به عنوان یک عامل بالقوه در پاتوژنز MDD و سایر اختلالات روانی مورد توجه قرار گرفته است (۹). نقش دقیق میکروبیوتای دستگاه گوارش در ایجاد یا درمان اختلالات روانی هنوز مشخص نشده است. ارتباط پیچیده بین میکروبیوتای دستگاه گوارش و مغز از طریق مسیرهای

مختلف از جمله مکانیسم‌های عصبی، ایمنی و متابولیک یک راه امیدوارکننده برای کاوش بیشتر در مورد علت اختلال‌های روانی به ویژه MDD است (۱۰). چانگ^۵ و همکاران در یک مطالعه مروری نظام‌مند (۲۰۲۲) ۲۴ مطالعه را مورد بررسی قرار دادند و تغییر میکروبیوتا را در افراد مبتلا به MDD در مقایسه با افراد سالم گزارش کردند، ۸۷٪ از مطالعات تفاوت در تنوع بتا^۶ را گزارش کرده بودند (۱۱). در مطالعات گذشته رژیم غذایی به عنوان یکی از مهم‌ترین عواملی که می‌تواند بر میکروبیوتای دستگاه گوارش تأثیر بگذارد ثابت شده است و تعیین روابط بین رژیم‌های غذایی، میکروبیوتای دستگاه گوارش و سلامت روان به منظور یافتن رژیم درمانی سودمند برای پیشگیری یا درمان افسردگی، اضطراب و کاهش استرس بسیار مهم و تاثیرگذار است (۱۲،۱۳).

در بین رژیم‌های غذایی رایج در دنیا، رژیم غذایی مدیترانه‌ای به عنوان یک رژیم غذایی سالم شناخته شده است و با طیف گسترده‌ای از اثرات مفید در پیشگیری اولیه و ثانویه چندین بیماری غیر واگیر مرتبط است (۱۴،۱۵). رژیم غذایی مدیترانه‌ای شامل: غلات، روغن زیتون، مقادیر زیاد فیبر، سبزی‌ها، حبوبات، میوه‌های تازه و یا خشک شده، ویتامین E، ویتامین B، منیزیم، غذاهای غنی از اسیدهای چرب تک غیراشباع و مقدار متوسط گوشت، لبنیات، ماهی و ادویه‌ها می‌باشد که اثرات پیشگیرانه این مواد علیه اختلالات روانی قبلاً ثابت شده است (۱۶-۲۰). رژیم غذایی مدیترانه‌ای مواد مغذی و انرژی را برای میزبان فراهم می‌کند و محیط روده را از طریق تعامل مستقیم با میکروبیوتای دستگاه گوارش شکل می‌دهد (۲۱). این تغییرات در میکروبیوتای دستگاه گوارش متعاقباً بر محیط میکرواکولوژیک روده تأثیر می‌گذارد و منجر به تغییر در متابولیت‌های مشتق شده از میکروبیوتا می‌شود. این تغییرات ناشی از رژیم غذایی به روده محدود نمی‌شود و مغز را از طریق محور روده-مغز تحت تاثیر قرار می‌دهد (۲۲).

^۵ Chung^۶ β -diversity^۲ Major depressive disorder^۳ Gut-Brain axis^۴ Gut dysbiosis

به همین منظور در این مطالعه‌ی مروری به بررسی و بحث در مورد نقش رژیم غذایی مدیترانه‌ای و میکروبیوتای دستگاه گوارش در اختلال افسردگی اساسی می‌پردازیم که ممکن است تعامل این دو در پیشگیری و درمان این اختلال تاثیر گذار باشد.

روش انجام کار:

کلید واژه‌های مرتبط با موضوع مطالعه به زبان انگلیسی تا سال ۲۰۲۴ میلادی در سایت پاب مد جستجو شد و مقالات پژوهشی مرتبط استخراج گردید. در نهایت ۹۴ مقاله برای انجام این مطالعه مروری انتخاب گردید.

محور روده - مغز

محور روده - مغز یک شبکه ارتباط دوطرفه است که به میکروبیوتای دستگاه گوارش این امکان را می‌دهد اطلاعات را به مغز منتقل کند و برای مغز این امکان را فراهم می‌سازد تا با دستگاه گوارش ارتباط برقرار کند. ساز و کارهایی که باکتری‌ها چگونه بر روان انسان‌ها تأثیر می‌گذارند به طور کامل مشخص نشده است، اما مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که میکروبیوتای دستگاه گوارش نقش مهمی در سلامت روان انسان دارد (۲۳-۲۵). کلی و همکاران در پژوهشی نشان دادند علائم افسردگی از طریق پیوند میکروبیوتای مدفوعی (FMT)^۷ از انسان‌های افسرده به موش‌ها منتقل شد (۲۶). میکروبیوتای دستگاه گوارش از طریق ارتباط با عصب واگ و انتشار ناقل عصبی، ممکن است در پاسخ به استرس نقش داشته باشد. نیشیدا^۸ و همکاران (۲۰۱۷) در پژوهشی تأثیرات مکمل پروبیوتیک خواب حاوی لاکتوباسیلوس گاسری^۹ را بر دانشجویان پزشکی ژاپنی بررسی کردند که سطح استرس و کورتیزول آن‌ها را کاهش داد (۲۷). علاوه بر این، تیلیچ^{۱۰} و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که زنان سالم پس از یک ماه نوشیدن یک محصول شیر تخمیر شده در مواجهه با محرک‌های هیجانی فعالیت

کمتری در مکان‌های عاطفی و حسی مغز خود ثبت کردند (۲۸). به همین ترتیب، میکروبیوتای دستگاه گوارش ممکن است از طریق محور روده - مغز به بهبود علائم افسردگی یا پیشگیری از آن کمک کند. یک مطالعه اپیدمیولوژیک بزرگ در بریتانیا نشان داد که یک دوره استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها باعث اختلال در جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش شده و خطر اضطراب یا افسردگی را تا حدود ۲۰ درصد افزایش می‌دهد، در حالی که چندین دوره استفاده، این خطر را تقریباً ۵۰ درصد افزایش می‌دهد (۲۹). مکمل‌های پروبیوتیکی ممکن است التهاب را کاهش دهند و اثرات مثبتی بر افسردگی، اضطراب و استرس داشته باشند. اگرچه برخی از مطالعات این اثر را پیدا نکرده‌اند (۳۰).

محور دو طرفه روده - مغز می‌تواند سر نخ برای رسیدن به درمان یا پیشگیری از اختلالات روانی به ویژه افسردگی باشد. همانطور که در ادامه بحث خواهیم کرد، گزارش شده است که مداخلات رژیمی می‌تواند بر سلامت روان انسان تأثیر بگذارند. با این حال، تاکنون آزمایشات مداخله‌ای رژیمی انسانی که میکروبیوتای دستگاه گوارش را به عنوان واسطه‌ای برای بهبود افسردگی بررسی کنند، کمتر انجام شده است.

میکروبیوتای دستگاه گوارش و اختلال افسردگی اساسی:

میکروبیوتای دستگاه گوارش از ۳۰۰ تا ۵۰۰ گونه مختلف باکتری تشکیل شده است. هر گونه دارای ویژگی‌ها و توانایی‌های خاص خود با تولید برخی از انتقال دهنده‌های عصبی است. اشیشیا^{۱۱} و اتروکوک^{۱۲} به تولید سروتونین معروف هستند، در حالی که سویه‌های خاصی از بیفیدوباکتریوم^{۱۳} و لاکتوباسیلوس^{۱۴} گاما آمینوبوتیریک

¹¹ *Escherichia*

¹² *Enterococcus*

¹³ *Bifidobacterium*

¹⁴ *Lactobacillus*

⁷ Fecal microbiota transplantation

⁸ Nishida

⁹ *Lactobacillus gasseri*

¹⁰ Tillisch

جالب توجه است که SCFAs می‌توانند از سد خونی مغزی (BBB)^{۲۴} عبور کنند، در حالی که به نظر می‌رسد GABA و سروتونین نمی‌توانند مگر در شرایط التهابی که ممکن است نفوذپذیری سد خونی مغزی تغییر یابد (۳۷). قابل توجه است که چوندگان «افسرده و تحت استرس» دارای سطوح غیرطبیعی SCFAs در دستگاه گوارش خود هستند (۳۶). چنین یافته‌هایی با مطالعات میکروبیوم انسانی نیز سازگار است که سطوح کاهش یافته گونه‌های تولیدکننده بوتیرات مانند کوپروکوکوس و دیالیستر^{۲۵} را در بیماران مبتلا به MDD نشان می‌دهد (۳۱). در مطالعه‌ای دیگر، سطوح بالای از باکتری‌های فکالی باکتریوم و کوپروکوکوس که تولیدکننده بوتیرات هستند مشاهده شد که با کیفیت بالاتر زندگی مرتبط است (۳۵). فرض بر این است که استرس باعث اختلال در سیستم عصبی، محور HPA و سیستم ایمنی می‌شود در نتیجه ابتلا به افسردگی را در پی دارد (۳۲). به عنوان مثال تصور می‌شود اختلال در تنظیم سیستم ایمنی همراه با التهاب مزمن می‌تواند باعث ایجاد التهاب عصبی شود (۳۸). تنظیم میکروبیوتای دستگاه گوارش می‌تواند اختلال عملکرد مغز و ناهنجاری‌های سیستم ایمنی و محور HPA را بهبود بخشد (۳۲). تعدیل میکروبیوتای دستگاه گوارش با استفاده از پری‌بیوتیک^{۲۶}، پست‌بیوتیک^{۲۷}ها، رژیم غذایی سالم یا پیوند میکروبیوتای مدفوعی می‌تواند باعث بهبود MDD شود (۳۴). با این حال، پیچیدگی میکروبیوتای دستگاه گوارش، شناسایی علت را دشوار می‌کند (۳۳). به نظر می‌رسد بسیاری از عوامل مانند جنسیت و سن بر ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش در MDD تأثیر می‌گذارند. افزایش فراوانی نسبی اکتینوباکتری^{۲۸} در بیماران زن مبتلا به MDD در مقایسه با گروه شاهد زن سالم و کاهش فراوانی نسبی باکتریوئید^{۲۹} در بیماران مرد مبتلا به MDD نسبت به مردان سالم توسط چن^{۳۰}

اسید (GABA) ^{۱۵} تولید می‌کنند (۳۱). پاتوفیزیولوژی افسردگی با چهار مسیر تعاملی اولیه مرتبط است: اختلال عملکرد مغز، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA)^{۱۶}، سیستم ایمنی و محور روده-مغز. این چهار مسیر می‌تواند بر سایر اندام‌ها برای تنظیم عملکرد مغز و رفتار تأثیر بگذارد (۳۲). ساز و کار پیشنهادی از طریق تولید متابولیت‌ها، به ویژه اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs)^{۱۷} است که برای ارسال پیام به مغز از طریق جریان خون استفاده می‌شود. همچنین، مطالعات کاهش تولید استات^{۱۸} و بوتیرات^{۱۹} را در بیماران مبتلا به MDD نشان می‌دهد (۳۳،۳۴). برخی از باکتری‌های دستگاه گوارش مانند: کوپروکوکوس^{۲۰} و فکالی باکتریوم^{۲۱} کربوهیدرات‌های غیرقابل هضم را برای ایجاد SCFAs از جمله استات، بوتیرات و پروپیونات^{۲۲} تخمیر می‌کنند (۳۵). SCFAs، سلول‌های غدد درون ریز، سیستم ایمنی و نورون‌ها را هدف قرار می‌دهند و احتمالاً از طریق مسیرهای متعددی مانند سیگنال‌های ایمنی، هورمون‌ها و عصب واگ واسطه ارتباطی روده با مغز باشند (۳۶). SCFAs مستقیماً تریپتوفان هیدروکسیلاز (TPH)^{۲۳} را تحریک می‌کنند که منجر به سنتز سروتونین (5-HT) از سلول‌های انتروکرومافین روده می‌شود. سروتونین از سلول‌های عصبی در سیستم عصبی روده برای تعدیل حرکت روده آزاد می‌شود و به نظر می‌رسد یک واسطه مهم در محور روده - مغز باشد. این که چگونه سروتونین روده با مغز ارتباط برقرار می‌کند هنوز به طور کامل مشخص نشده است. یک نظریه این است که رشته‌های عصبی واگ گیرنده‌هایی برای سروتونین (5-HT3, 5-HT4) و سایر محصولات باکتریایی دارند. این گیرنده‌ها به عصب واگ اجازه می‌دهند تا پیام‌های باکتریایی را حس کند و از طریق هسته انفرادی که اکثر نورون‌های 5-HT را در خود جای داده است، به مغز پیام دهد.

²³ Tryptophan hydroxylase

²⁴ Blood brain barrier

²⁵ Dialister

²⁶ Prebiotic

²⁷ Postbiotic

²⁸ Actinobacteria

²⁹ Bacteroidetes

³⁰ Chen

¹⁵ Gamma aminobutyric acid

¹⁶ Hypothalamic-pituitary-adrenal axis

¹⁷ Short chain fatty acids

¹⁸ Acetate

¹⁹ Butyrate

²⁰ Coprococcus

²¹ Faecalibacterium

²² Propionate

قرار دادند که به طور خاص، افزایش فراوانی نسبی باکتری‌های پیش‌التهابی مانند *اگر تولا*^{۴۲} و *آتوپوبیوم*^{۴۳} و کاهش فراوانی نسبی *فکالی باکتریوم* در افراد مبتلا به MDD وجود داشت (۴۳). سانادا^{۴۴} و همکاران (۲۰۲۰) در یک مطالعه فرا تحلیل و نظام‌مند گزارش کردند که بیماران مبتلا به MDD در مقایسه با افراد غیر افسرده، دارای کاهش فراوانی از جنس‌های *کوپروکوکوس* و *فکالی باکتریوم* بودند (۴۴). قابل ذکر است که *فکالی باکتریوم* به عنوان یک باکتری اصلی تولید کننده بوتیرات در روده عمل می‌کند که برای هموستاز روده ضروری است و احتمالاً علائم افسردگی را حداقل در مدل‌های حیوانی کاهش می‌دهد (۴۵). احتمالاً ایجاد تعادل در تنوع میکروبیوتای دستگاه گوارش از طریق مداخلات سبک زندگی می‌تواند باعث کاهش علائم افسردگی و بهبود سلامت روان شود. برای درک ساز و کارها و تأثیری که میکروبیوتای دستگاه گوارش بر روی سلامت روان انسان دارد، نیاز به آزمایشات بالینی بیشتری وجود دارد.

رژیم غذایی مدیترانه‌ای و اختلال افسردگی اساسی:

رژیم غذایی و تغذیه از عوامل مهمی هستند که می‌توانند در ایجاد اختلالات روانی به ویژه افسردگی نقش داشته باشند (۴۶). رژیم غذایی مدیترانه‌ای (MD) با الگوهای غذایی شامل مواد مغذی منحصر به فرد از جمله ویتامین‌های گروه B، چربی امگا ۳، میوه‌های تازه، سبزیجات، حبوبات حاوی فیبر، اسیدهای چرب تک غیر اشباع^{۴۶} و پلی فنل‌ها مانند روغن زیتون فوق بکر و شراب قرمز و اسیدهای چرب چند شاخه غیر اشباع^{۴۷} مانند ماهی مشخص می‌شود که با اختلالات

و همکاران (۲۰۲۰) گزارش شده است. تغییرات مربوط به سن نیز نشان می‌دهد که پروتلاسه^{۳۱}، ویلونلاسه^{۳۲} و اسید آمینوکوکسسه^{۳۳} در بیماران جوان مبتلا به MDD در مقایسه با بیماران میانسال مبتلا به MDD افزایش یافته است در حالی که در همین بیماران میانسال مبتلا به MDD افزایش *لاکنوسپیراسه*^{۳۴}، *رومینوکوکسسه*^{۳۵} و *پیتواستریتوکوکسسه*^{۳۶} مشاهده شده است (۳۹،۴۰). ترجمه این دانش علوم پایه در مورد نقش میکروبیوتای دستگاه گوارش در MDD از نظر بالینی دشوار است، زیرا ثبت و شناسایی الگوی منحصر به فرد ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش بیماران مبتلا به MDD پیچیده و چالش برانگیز است. محققان در ابتدا برای یافتن این الگوی خاص از نسبت *فیرمیکوت*^{۳۷} به *باکترئوئید* استفاده می‌کردند که از برجسته ترین شاخه^{۳۸} های باکتریایی در دستگاه گوارش انسان است (۴۱). در مطالعه‌ای مک گینس^{۳۹} و همکاران (۲۰۲۲) نسبت *فیرمیکوت* به *باکترئوئید* را به عنوان یک نشانگر زیستی پیشنهاد می‌کنند و کاهش قابل توجهی در شاخه *فیرمیکوت* در افراد مبتلا به MDD نسبت به افراد سالم پیدا می‌کنند (۹). یک بررسی مروری نظام مند (۲۰۲۰) از مطالعات موجود نتایج متفاوتی را نشان داد که نشان‌دهنده مشکلاتی در تکرار این یافته‌های اولیه در مورد نقش میکروبیوتای دستگاه گوارش در MDD است (۴۲). روش‌های جایگزین برای بررسی میکروبیوتای دستگاه گوارش از معیارهای تنوع آلفا^{۴۰} و بتا استفاده می‌کنند. تنوع آلفا به بررسی تنوع درون گروهی و تنوع بتا به مقایسه تنوع دو گروه باهم می‌پردازد. نادسن^{۴۱} و همکاران (۲۰۲۱) در یک مطالعه مروری نظام‌مند ۱۷ مطالعه را مورد بررسی قرار دادند که ۴ مطالعه کاهش تنوع آلفا را در بیماران مبتلا به MDD گزارش کردند و ۱۲ مطالعه تنوع بتا را مورد ارزیابی

⁴⁰ a-diversity

⁴¹ Knudsen

⁴² Eggerthella

⁴³ Atopobium

⁴⁴ Sanada

⁴⁵ Mediterranean Diet

⁴⁶ Mono Unsaturated Fatty Acids

⁴⁷ Poly Unsaturated Fatty Acids

³¹ Prevotellaceae

³² Veillonellaceae

³³ Acidaminococcaceae

³⁴ Lachnospiraceae

³⁵ Ruminococcaceae

³⁶ Peptostreptococcaceae

³⁷ Firmicutes

³⁸ Phylum

³⁹ McGuinness

روانپزشکی تغذیه به عنوان اهداف قابل اصلاح امیدوارکننده برای پیشگیری و درمان اختلالات روانی رایج توصیه شده است (۶۶). رژیم غذایی مدیترانه‌ای یکی از الگوهای رژیم غذایی ضد التهابی کلاسیک است و فوایدی بر جنبه‌های مختلف سلامت انسان از جمله سلامت روان و مغز دارد (۶۷،۶۸). ساز و کارهای اساسی الگوی رژیم غذایی بر پیامدهای سلامتی پیچیده است. علاوه بر التهاب، تعدیل استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری، میکروبیوتای دستگاه گوارش، متابولیسم تریپتوفان کینورین، محور هیپوفیز-آدرنال-هیپوتالاموس (HPA)، نوروزن و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)^{۵۱} و اپی ژنتیک نیز پیشنهاد شده است (۶۹). مطالعات موجود تاکنون شواهد زیادی برای ارتباط بین رژیم غذایی مدیترانه‌ای و افسردگی ارائه کرده‌اند (۷۰). نتایج متناقض مطالعات ممکن است تا حدی با طراحی متفاوت مطالعه، حجم نمونه محدود، پیگیری کوتاه، عدم کنترل عوامل مخدوش کننده و تعاریف متفاوت افسردگی توضیح داده شود. فرس^{۵۱} و همکاران (۲۰۱۹) در یک مطالعه فرا تحلیل نشان می‌دهند که مداخلات غذایی (به عنوان مثال، از طریق مشاوره فردی و گروهی در مورد رژیم های غذایی سالم) با بهبود علائم افسردگی، به ویژه در جمعیت زنان، مرتبط است (۷۱). صادقی^{۵۲} و همکاران (۲۰۲۱) در یک مطالعه مقطعی روی بزرگسالان ایرانی نشان دادند که بین پیروی از رژیم غذایی مدیترانه‌ای و افسردگی رابطه معکوس معنادار وجود دارد (۷۲). به طور کلی مطالعات گذشته نتایج ضد و نقیضی در مورد ارتباط رژیم غذایی مدیترانه‌ای با افسردگی گزارش کرده‌اند که می‌تواند به علت تاثیرگذاری فاکتورهای مختلف در نتیجه گیری آنها باشد که به همین منظور جهت نتیجه گیری دقیق در این باره نیاز به تحقیقات دقیق تر و بیشتری بر روی افسردگی به ویژه MDD است.

روانشناختی مرتبط هستند (۴۷-۵۰). مطالعات مروری پیشین در ارتباط با نقش رژیم‌های غذایی در اختلالات روانی بیشتر بر الگوی غذای محلی، شاخص غذا خوردن سالم و توقف فشار خون (DASH)^{۴۸} تمرکز داشته‌اند و اطلاعات زیادی در مورد ارتباط رژیم غذایی مدیترانه‌ای با اختلالات روانی به ویژه افسردگی وجود ندارد (۵۱). شواهد قبلی نشان داده است که پیروی از رژیم غذایی مدیترانه‌ای با کاهش خطر افسردگی در مدیترانه و سایر کشورهای غربی از جمله یونان، ایتالیا، اسپانیا، فرانسه، بریتانیا، هلند، ایالات متحده و استرالیا مرتبط است (۵۲-۵۵). سانچز^{۴۹} و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه‌ای پژوهشی دریافتند که استفاده از رژیم غذایی مدیترانه‌ای با کاهش ریسک ابتلا به افسردگی و اضطراب همراه است (۵۶). از طرفی مطالعات طولی نشان داده است که ارتباط بین رژیم غذایی مدیترانه‌ای و افسردگی در زنان معنی دار نیست (۵۷،۵۸). در حال حاضر، رژیم غذایی غربی و رژیم غذایی مدیترانه‌ای به عنوان رژیم‌های غذایی اصلی شناخته می‌شوند که به شدت با خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن هم در مطالعات حیوانی و هم در گروه‌های مبتنی بر جمعیت مرتبط هستند. رژیم غذایی مدیترانه‌ای به عنوان یک رژیم غذایی سالم در نظر گرفته می‌شود که با نرخ پایین چاقی، دیابت، سندرم متابولیک و شیوع کمتر سرطان، بیماری آلزایمر، افسردگی و مجموعه‌ای از بیماری‌های التهابی روده مرتبط است (۵۹-۶۱). به طور مداوم گزارش شده است جمعیت‌هایی که همواره از رژیم غذایی مدیترانه‌ای استفاده می‌کنند، میزان عوارض و مرگ و میر کمتری را در بیماری‌های مزمن نشان می‌دهند. امروزه از رژیم غذایی مدیترانه‌ای به عنوان یک روش درمان حمایتی برای سندرم متابولیک مرتبط با دیابت و چاقی و سایر بیماری‌های التهابی و عصبی استفاده می‌شود (۶۲،۶۳). عوامل زیادی مانند: ژنتیک، شخصیت، عوامل محیطی و سبک زندگی به ویژه رژیم غذایی در ایجاد بیماری افسردگی نقش دارند (۶۴،۶۵). فاکتورهای غذایی در واقع توسط انجمن بین‌المللی تحقیقات

51 Firth

52 Sadeghi

48 Dietary Approaches to Stop Hypertension

49 Sánchez

50 Brain derived neurotrophic factor

تأثیرات رژیم غذایی مدیترانه‌ای بر ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش:

رژیم غذایی به عنوان یکی از عوامل اصلی تعیین کننده میکروبیوتای دستگاه گوارش و فراتر از ژنوتیپ فرد ظاهر شده است (۷۳). رژیم غذایی تعیین می‌کند که کدام باکتری در روده رشد کند یا رشد بهتری داشته باشد و میکروبیوتای دستگاه گوارش به نوبه خود به هضم مواد غذایی در روده کمک شایانی می‌کند. اگرچه رژیم‌های غذایی طولانی مدت هستند که ساختار میکروبیوتای دستگاه گوارش را تشکیل می‌دهند اما اصلاح رژیم غذایی می‌تواند تغییرات قابل توجهی را در برخی از گونه‌های باکتریایی در عرض ۲۴ ساعت در روده ایجاد کند (۷۴). تغییر رژیم غذایی طولانی مدت و سوءتغذیه تأثیرات قابل توجه و جبران ناپذیری بر میکروبیوتای دستگاه گوارش دارد (۲۴). برخی از اجزای غذایی مستقیماً توسط میکروبیوتای دستگاه گوارش استفاده شده و به متابولیت‌هایی تبدیل می‌شوند که با فیزیولوژی میزبان تعامل دارند. برای مثال، فیبرهای غیر قابل هضم غذایی توسط میکروبیوتای دستگاه گوارش به SCFAs تبدیل می‌شوند. رژیم‌های غذایی با فیبر بالا مقادیر بیشتری از SCFAs مدفوعی در مقایسه با رژیم‌های غذایی کم فیبر دارد (۷۵). برخی از رژیم‌ها یا مکمل‌های غذایی می‌توانند میکروبیوتای دستگاه گوارش را تغییر دهند و رشد باکتری‌های خاصی را تقویت کرده و تأثیر عمیقی بر شناخت و روان بگذارند (۷۶). به عنوان مثال، مصرف پروبیوتیک *لاکتوباسیلوس رامنوسوس*^{۵۳} منجر به کاهش اضطراب در موش‌ها می‌شود. علاوه بر این، یک ترکیب پروبیوتیک حاوی *لاکتوباسیلوس هلوتیکوس*^{۵۴} و *بیفیدوباکتریوم لانگوم*^{۵۵} منجر به کاهش پریشانی روانی، افسردگی و عصبانیت پس از ۳۰ روز در داوطلبان سالم شد (۷۷). میکروبیوتای دستگاه گوارش انسان بالغ تحت سلطه شاخه

های باکتریایی فیرمیکوت و باکترئید است و در برابر مداخلات کوتاه مدت مانند تغییرات کوتاه مدت رژیم غذایی پایدار و انعطاف پذیر است (۷۸). این مداخلات کوتاه مدت بیشتر باعث ایجاد تغییرات کوتاه مدت سریع در میکروبیوتای دستگاه گوارش می‌شود که پس از پایان مداخله به حالت اولیه خود باز می‌گردد. از طرف دیگر، میکروبیوتای دستگاه گوارش نوزاد تغییرپذیرتر است و زمانی که غذای نوزاد به غذاهای جامد تغییر می‌کند، تثبیت می‌شود (۷۹، ۸۰). پس از تثبیت، میکروبیوتای دستگاه گوارش می‌تواند توسط عواملی مانند درمان آنتی بیوتیکی، سبک زندگی، تغییر رژیم غذایی طولانی مدت و عفونت‌های باکتریایی و ثانویه تغییر یابد. این عوامل مختلف میکروبیوتای دستگاه گوارش را مستعد تغییر می‌کنند اما ممکن است بتوانند یک استراتژی درمانی برای بهبود اختلالات شناختی و روانی ارائه دهند (۸۱). رژیم‌های غذایی به منظور بهبود یا درمان طیف گسترده‌ای از اختلالات عصبی و روانی در انسان استفاده شده است. رژیم غذایی مدیترانه‌ای یکی از رژیم‌های شناخته شده‌ای است که با تغییرات شناختی مرتبط است (۸۲). به طور کلی مطالعات گوناگون تأثیر رژیم غذایی مدیترانه‌ای در افزایش باکتری‌های *لاکتوسپیرا*^{۵۶}، *پروتلا*^{۵۷}، *بیفیدوباکتریوم*، *فکالی باکتریوم* و *ویوباکتریوم*^{۵۸} را گزارش کرده‌اند (۸۳-۸۸). در مقابل رژیم غذایی مدیترانه‌ای، رژیم غذایی غربی وجود دارد که مطالعات گوناگون افزایش باکتری‌های *رومینوکوکوس*^{۵۹}، *اسیلوسپیرا*^{۶۰}، *اشریشیا کلی*^{۶۱} و سایر اعضای *انتروباکتریاسه*^{۶۲} را در مصرف کنندگان این رژیم گزارش کرده‌اند (۸۹). رژیم غذایی مدیترانه‌ای باعث ایجاد تغییرات قابل توجهی در خون، ادرار و مدفوع می‌شود. به طور خاص، با افزایش سنتز میکروبی SCFAs، از جمله استات، پروپیونات و بوتیرات که عملکرد کلی ضد التهابی و پیش‌آنابولیک و حساسیت به انسولین را نشان می‌دهند، مرتبط است. به نظر می‌رسد گونه‌های باکتریایی با ظرفیت شناخته شده در سنتز

⁵⁸ *Eubacterium*

⁵⁹ *Ruminococcus*

⁶⁰ *Oscillospira*

⁶¹ *Escherichia coli*

⁶² *Enterobacteriaceae*

⁵³ *Lactobacillus rhamnosus*

⁵⁴ *Lactobacillus helveticus*

⁵⁵ *Bifidobacterium longum*

⁵⁶ *Lachnospira*

⁵⁷ *Prevotella*

افزایش پیدا می‌کند. بررسی میزان کالپروتکتین در مدفوع به عنوان راهی برای تشخیص التهاب در دستگاه گوارش مورد استفاده قرار می‌گیرد (۹۳). جالب توجه است که نتایج مشابهی نیز توسط رژیسکی^{۶۸} و همکاران (۲۰۲۲) به دست آمد، در یک گروه ۱۰ نفره از افراد سالم، مصرف رژیم غذایی مدیترانه‌ای به مدت دو هفته باعث غنی تر شدن ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش شد (۹۴). مطالعات زیادی تأثیرات مثبت و قابل توجه رژیم غذایی مدیترانه‌ای را بر غنی تر شدن ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش، افزایش SCFAs و کاهش التهاب و بیومارکرهای التهابی اثبات کرده‌اند که این تغییرات مثبت می‌تواند باعث بهبود سلامت روان در انسان شود.

نتیجه‌گیری:

این مطالعه مروری نشان می‌دهد که تعاملات رژیم غذایی مدیترانه‌ای و میکروبیوتای دستگاه گوارش در افسردگی به ویژه MDD، یک رابطه پیچیده و متقابل است که تأثیرات بسیار گسترده‌ای بر یکدیگر دارد. این تأثیرات در جمعیت، جنس و سنین مختلف متغیر است که ممکن است تا حدی با طراحی متفاوت مطالعه، حجم نمونه محدود، پیگیری کوتاه، عدم کنترل عوامل مخدوش کننده و تعاریف متفاوت افسردگی توضیح داده شود. احتمالاً SCFAs با سلامت روان در انسان مرتبط باشند و افزایش آن‌ها باعث پیشگیری از MDD یا درمان آن شود. میکروبیوتای دستگاه گوارش نقش اصلی در تولید SCFAs از فیبرهای غذایی دارد که رژیم غذایی مدیترانه‌ای انتخاب مناسبی برای این مهم می‌تواند باشد. از طرفی SCFAs باعث سنتز سروتونین می‌شوند که با توجه به اهمیت محور روده - مغز می‌تواند در سلامت روان انسان بسیار تاثیر گذار باشد. این مطالعه نشان می‌دهد که ارتباط بین رژیم غذایی مدیترانه‌ای و میکروبیوتای دستگاه گوارش نه تنها در سطح گوارشی بلکه در سلامت روان نیز

SCFAs، مانند فکالی باکتریوم، بوتیریوبیریو^{۶۳} و رزبوریا^{۶۴} نقش مهمی را به عنوان واسطه اثرات متابولیکی رژیم غذایی مدیترانه‌ای ایفا می‌کنند (۹۰). مصرف بالای فیبر که جزء کلیدی رژیم غذایی مدیترانه‌ای است، در واقع می‌تواند حضور این گونه‌ها را در جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش تحریک کند، در حالی که فیبرها خود نشان دهنده بسترهای بیوشیمیایی برای سنتز SCFAs هستند (۹۱). مطالعات گذشته، مداخلات رژیم غذایی مدیترانه‌ای را برای اصلاح ترکیب و عملکرد میکروبیوتای دستگاه گوارش نه تنها در افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن، بلکه در افراد سالم نیز انجام داده‌اند که تغییرات میکروبیوتای دستگاه گوارش در مطالعات گوناگون متغیر بود. باربر^{۶۵} و همکاران (۲۰۲۱) در مطالعه‌ای مداخله رژیم غذایی مدیترانه‌ای را به مدت دو هفته در ۲۰ مرد سالم بررسی کردند و هیچ تفاوت عمده و قابل توجهی در ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش آن‌ها مشاهده نکردند و فقط تغییرات قابل توجهی در چند گونه باکتریایی نشان دادند. این تغییرات احتمالاً به علت تنوع میکروبیوتای دستگاه گوارش شرکت کنندگان بوده است که به رژیم غذایی مدیترانه‌ای به صورت فردی پاسخ داده‌اند. با این حال، شرکت کنندگان نمایه متابولیک ادراری متفاوتی را پس از مداخله نشان دادند که با تغییرات قابل توجهی در سطوح چندین متابولیت با منشا باکتریایی همراه بود. (۹۲). در مطالعه دیگری توسط گانی^{۶۶} و همکاران (۲۰۲۲)، یک مداخله ۴ هفته‌ای رژیم غذایی مدیترانه‌ای مرتبط با اندازه‌گیری فعالیت بدنی روزانه منجر به افزایش گونه‌های باکتریایی درگیر در سنتز SCFAs، از جمله فکالی باکتریوم، لاکنوسیرا و بیفیدوباکتریوم شد که با کاهش سطوح بیومارکرهای التهابی مانند کالپروتکتین^{۶۷} مدفوع همراه بود. در واقع کالپروتکتین پروتئینی است که توسط نوتروفیل آزاد می‌شود. هنگامیکه در دستگاه گوارش التهاب رخ می‌دهد نوتروفیل‌ها به آن قسمت می‌روند و این پروتئین را آزاد می‌کنند، در نتیجه سطح این پروتئین در نمونه مدفوع فرد

⁶⁶ Godny

⁶⁷ Calprotectin

⁶⁸ Rejeski

⁶³ *Butyrivibrio*

⁶⁴ *Roseburia*

⁶⁵ Barber

اثرات قابل توجهی دارد اما برای نتیجه گیری قطعی و شناسایی عوامل اصلی در این تغییرات نیاز به مطالعات بالینی و مداخله‌ای بیشتری است.

منابع

1. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* [Internet]. 2011 Jul 26 [cited 2024 Apr 6];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791035/>
2. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011 Dec;14(12A):2274–84.
3. Thase ME. Depression and sleep: pathophysiology and treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(2):217–26.
4. Zhao Q, Chen M, Fu L, Yang Y, Zhan Y. Assessing and projecting the global burden of thyroid cancer, 1990-2030: Analysis of the Global Burden of Disease Study. *J Glob Health*. 2024 Apr;14:4090.
5. Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002 Mar;4(1):7–20.
6. Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, Blanchard E 4th, Taylor CM, Welsh DA, et al. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry*. 2015 Apr;77(7):607–15.
7. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119–38.
8. Graf D, Di Cagno R, Fåk F, Flint HJ, Nyman M, Saarela M, et al. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26164.
9. McGuinness AJ, Davis JA, Dawson SL, Loughman A, Collier F, O'Hely M, et al. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2022 Apr;27(4):1920–35.
10. Brown, S.-L.; Bleich, A.; Van Praag H. Van Praag, H.M. The monoamine hypothesis of depression: The case for serotonin. In *Role of Serotonin in Psychiatric Disorders*; Routledge: London, UK. 2023;(pp. 91–128).
11. Chung S-Y, Kostev K, Tanislav C. Dysbiosis: A Potential Precursor to the Development of a Depressive Disorder. *Healthc* (Basel, Switzerland). 2022 Aug;10(8).
12. Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Borges G, Bromet EJ, et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet* (London, England). 2007 Sep;370(9590):841–50.
13. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015 Aug;48:186–94.
14. Antonia Trichopoulou, Miguel A Martínez-González, Tammy YN Tong, Nita G Forouhi, Shweta Khandelwal, Dorairaj Prabhakaran, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med*. 2014;12(112):1–16.
15. Mazza E, Ferro Y, Pujia R, Mare R, Maurotti S, Montalcini T, et al. Mediterranean Diet In Healthy Aging. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(9):1076–83.
16. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008 Sep;337:a1344.
17. Taylor AM, Thompson S V, Edwards CG, MUSAAD SMA, Khan NA, Holscher HD. Associations among diet, the gastrointestinal microbiota, and negative emotional states in adults. *Nutr Neurosci*. 2020 Dec;23(12):983–92.
18. Xu Y, Wang C, Klabnik JJ, O'Donnell JM. Novel therapeutic targets in depression and anxiety: antioxidants as a candidate treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2014 Mar;12(2):108–19.
19. Richard A, Rohrmann S, Mohler-Kuo M, Rodgers S, Moffat R, Güth U, et al. Urinary phytoestrogens and depression in perimenopausal US women: NHANES 2005-2008. *J Affect Disord*. 2014 Mar;156:200–5.
20. Rajizadeh A, Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardakani M, Dehghani A. Effect of magnesium supplementation on depression status in depressed patients with magnesium deficiency: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2017 Mar;35:56–60.
21. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014 Jan;505(7484):559–63.
22. Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Apr;19(4):241–55.
23. Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, Peterson VL, Murphy K, Clarke G, et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol Psychiatry*. 2017 Oct;82(7):472–87.
24. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016 Jun;21(6):786–96.
25. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004 Jul;558(Pt 1):263–75.

26. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*. 2016 Nov;82:109–18.
27. Nishida K, Sawada D, Kuwano Y, Tanaka H, Sugawara T, Aoki Y, et al. Daily administration of paraprobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates chronic stress-associated symptoms in Japanese medical students. *J Funct Foods [Internet]*. 2017;36:112–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2017.06.031>
28. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1394–401, 1401.e1-4.
29. Lurie I, Yang Y-X, Haynes K, Mamtani R, Boursi B. Antibiotic exposure and the risk for depression, anxiety, or psychosis: a nested case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2015 Nov;76(11):1522–8.
30. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012 Sep;489(7415):220–30.
31. Socała K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res*. 2021 Oct;172:105840.
32. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing Depression from the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci*. 2018 May;19(6).
33. Knuesel T, Mohajeri MH. The Role of the Gut Microbiota in the Development and Progression of Major Depressive and Bipolar Disorder. *Nutrients*. 2021 Dec;14(1).
34. Yu S, Wang L, Jing X, Wang Y, An C. Features of gut microbiota and short-chain fatty acids in patients with first-episode depression and their relationship with the clinical symptoms. *Front Psychol*. 2023;14:1088268.
35. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019 Apr;4(4):623–32.
36. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull*. 2022 May;182:44–56.
37. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1486–501.
38. Hayley S, Audet M-C, Anisman H. Inflammation and the microbiome: implications for depressive disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2016 Aug;29:42–6.
39. Chen J-J, Zheng P, Liu Y-Y, Zhong X-G, Wang H-Y, Guo Y-J, et al. Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:647–55.
40. Chen J-J, He S, Fang L, Wang B, Bai S-J, Xie J, et al. Age-specific differential changes on gut microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Aging (Albany NY)*. 2020 Feb;12(3):2764–76.
41. Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food*. 2014 Dec;17(12):1261–72.
42. Barandouzi ZA, Starkweather AR, Henderson WA, Gyamfi A, Cong XS. Altered Composition of Gut Microbiota in Depression: A Systematic Review. Vol. 11, *Frontiers in psychiatry*. Switzerland; 2020. p. 541.
43. Knudsen JK, Bundgaard-Nielsen C, Hjerrild S, Nielsen RE, Leutscher P, Sørensen S. Gut microbiota variations in patients diagnosed with major depressive disorder-A systematic review. *Brain Behav*. 2021 Jul;11(7):e02177.
44. Sanada K, Nakajima S, Kurokawa S, Barceló-Soler A, Ikuse D, Hirata A, et al. Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020 Apr;266:1–13.
45. Stilling RM, van de Wouw M, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem Int*. 2016 Oct;99:110–32.
46. 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.
47. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekera D, Vepa A, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2019 Mar;3(3):CD009825.
48. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun;378(25):e34.
49. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Sakka P, et al. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182048.
50. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(1):50–60.
51. Perez-Cornago A, Sanchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Gea A, Molero P, Lahortiga-

- Ramos F, et al. Relationship between adherence to Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet indices and incidence of depression during up to 8 years of follow-up. *Public Health Nutr.* 2017 Sep;20(13):2383–92.
52. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry.* 2019 Jul;24(7):965–86.
53. Nicolaou M, Colpo M, Vermeulen E, Elstgeest LEM, Cabout M, Gibson-Smith D, et al. Association of a priori dietary patterns with depressive symptoms: a harmonised meta-analysis of observational studies. *Psychol Med.* 2020 Aug;50(11):1872–83.
54. Shafiei F, Salari-Moghaddam A, Larijani B, Esmailzadeh A. Adherence to the Mediterranean diet and risk of depression: a systematic review and updated meta-analysis of observational studies. *Nutr Rev.* 2019 Apr;77(4):230–9.
55. Shafiei F, Salari-Moghaddam A, Larijani B, Esmailzadeh A. Mediterranean diet and depression: reanalysis of a meta-analysis. *Nutr Rev.* 2023 Jun;81(7):889–90.
56. Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra Majem L, et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Oct;66(10):1090–8.
57. Adjibade M, Assmann KE, Andreeva VA, Lemogne C, Hercberg S, Galan P, et al. Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *Eur J Nutr.* 2018 Apr;57(3):1225–35.
58. Lai JS, Oldmeadow C, Hure AJ, McEvoy M, Byles J, Attia J. Longitudinal diet quality is not associated with depressive symptoms in a cohort of middle-aged Australian women. *Br J Nutr.* 2016 Mar;115(5):842–50.
59. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr.* 2018 Jan;72(1):30–43.
60. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016 Nov;65(11):1812–21.
61. Khalili H, Håkansson N, Chan SS, Chen Y, Lochhead P, Ludvigsson JF, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut.* 2020 Sep;69(9):1637–44.
62. Miranda A, Gómez-Gaete C, Mennicken S. [Role of Mediterranean diet on the prevention of Alzheimer disease]. *Rev Med Chil.* 2017 Apr;145(4):501–7.
63. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2015 Mar;128(3):229–38.
64. Chan KL, Lo R, Ip P. From Exposure to Family Violence During Childhood to Depression in Adulthood: A Path Analysis on the Mediating Effects of Intimate Partner Violence. *J Interpers Violence.* 2021 May;36(9–10):4431–50.
65. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *The Lancet Psychiatry.* 2015 Mar;2(3):271–4.
66. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Paul Amminger G, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research consensus position statement: nutritional medicine in modern psychiatry. Vol. 14, *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA).* Italy; 2015. p. 370–1.
67. Bonaccio M, Pounis G, Cerletti C, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Jan;83(1):107–13.
68. Trichopoulos A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ.* 1995 Dec;311(7018):1457–60.
69. Marx W, Lane M, Hockey M, Aslam H, Berk M, Walder K, et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry.* 2021 Jan;26(1):134–50.
70. Molendijk M, Molero P, Ortuño Sánchez-Pedreño F, Van der Does W, Angel Martínez-González M. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord.* 2018 Jan;226:346–54.
71. Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, Solmi M, et al. The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med.* 2019 Apr;81(3):265–80.
72. Sadeghi O, Keshteli AH, Afshar H, Esmailzadeh A, Adibi P. Adherence to Mediterranean dietary pattern is inversely associated with depression, anxiety and psychological distress. *Nutr Neurosci.* 2021 Apr;24(4):248–59.
73. Carmody RN, Gerber GK, Luevano JMJ, Gatti DM, Somes L, Svenson KL, et al. Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell Host Microbe.* 2015 Jan;17(1):72–

- 84.
74. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011 Oct;334(6052):105–8.
75. Cuervo A, Salazar N, Ruas-Madiedo P, Gueimonde M, González S. Fiber from a regular diet is directly associated with fecal short-chain fatty acid concentrations in the elderly. *Nutr Res*. 2013 Oct;33(10):811–6.
76. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Aug;107(33):14691–6.
77. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*. 2011 Mar;105(5):755–64.
78. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*. 2013 Jul;341(6141):1237439.
79. Bergström A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov KT, et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014 May;80(9):2889–900.
80. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007 Oct;449(7164):811–8.
81. Marques TM, Wall R, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Shanahan F, Quigley EM, et al. Dietary trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid alters fatty acid metabolism and microbiota composition in mice. *Br J Nutr*. 2015 Mar;113(5):728–38.
82. O'Neil A, Quirk SE, Housden S, Brennan SL, Williams LJ, Pasco JA, et al. Relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. *Am J Public Health*. 2014 Oct;104(10):e31-42.
83. Gutiérrez-Díaz I, Fernández-Navarro T, Sánchez B, Margolles A, González S. Mediterranean diet and faecal microbiota: a transversal study. *Food Funct*. 2016 May;7(5):2347–56.
84. Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, Mountzouris KC, Yannakoulia M, Panagiotakos DB, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br J Nutr*. 2017 Jun;117(12):1645–55.
85. Gallè F, Valeriani F, Cattaruzza MS, Gianfranceschi G, Liguori R, Antinozzi M, et al. Mediterranean Diet, Physical Activity and Gut Microbiome Composition: A Cross-Sectional Study among Healthy Young Italian Adults. *Nutrients*. 2020 Jul;12(7).
86. Wang DD, Nguyen LH, Li Y, Yan Y, Ma W, Rinott E, et al. The gut microbiome modulates the protective association between a Mediterranean diet and cardiometabolic disease risk. *Nat Med*. 2021 Feb;27(2):333–43.
87. Turpin W, Dong M, Sasson G, Raygoza Garay JA, Espin-Garcia O, Lee S-H, et al. Mediterranean-Like Dietary Pattern Associations With Gut Microbiome Composition and Subclinical Gastrointestinal Inflammation. *Gastroenterology*. 2022 Sep;163(3):685–98.
88. Rosés C, Cuevas-Sierra A, Quintana S, Riezu-Boj JJ, Martínez JA, Milagro FI, et al. Gut Microbiota Bacterial Species Associated with Mediterranean Diet-Related Food Groups in a Northern Spanish Population. *Nutrients*. 2021 Feb;13(2).
89. Almanza-Aguilera E, Urpi-Sarda M, Llorach R, Vázquez-Fresno R, Garcia-Aloy M, Carmona F, et al. Microbial metabolites are associated with a high adherence to a Mediterranean dietary pattern using a (1)H-NMR-based untargeted metabolomics approach. *J Nutr Biochem*. 2017 Oct;48:36–43.
90. Vitale M, Giacco R, Laiola M, Della Pepa G, Luongo D, Mangione A, et al. Acute and chronic improvement in postprandial glucose metabolism by a diet resembling the traditional Mediterranean dietary pattern: Can SCFAs play a role? *Clin Nutr*. 2021 Feb;40(2):428–37.
91. Oliver A, Chase AB, Weihe C, Orchanian SB, Riedel SF, Hendrickson CL, et al. High-Fiber, Whole-Food Dietary Intervention Alters the Human Gut Microbiome but Not Fecal Short-Chain Fatty Acids. *mSystems*. 2021 Mar;6(2).
92. Barber C, Mego M, Sabater C, Vallejo F, Bendezu RA, Masihy M, et al. Differential Effects of Western and Mediterranean-Type Diets on Gut Microbiota: A Metagenomics and Metabolomics Approach. *Nutrients*. 2021 Jul;13(8).
93. Godny L, Reshef L, Sharar Fischler T, Elial-Fatal S, Pfeffer-Gik T, Raykhel B, et al. Increasing adherence to the Mediterranean diet and lifestyle is associated with reduced fecal calprotectin and intra-individual changes in microbial composition of healthy subjects. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2120749.
94. Rejeski JJ, Wilson FM, Nagpal R, Yadav H, Weinberg RB. The Impact of a Mediterranean Diet on the Gut Microbiome in Healthy Human Subjects: A Pilot Study. *Digestion*. 2022;103(2):133–40.

Gut microbiota - Mediterranean diet interactions in major depressive disorder (MDD): a review study

Erfan Soroush ^{1,2}, Elaheh Salmeh ^{1,2}, Ashkan Hajjafari ², Seyed Ashkan Dehghani ¹, Seyed Davar Siadat ^{1*}

¹- Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

²- Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Abstract

Major depressive disorder is a growing debilitating disease that affects nearly 280 million people worldwide. The etiology of major depressive disorder is considered multifactorial, with diet and the microbiota of the gastrointestinal system being among the most significant factors. Nutritional interventions aimed at improving the diet and modifying the microbiota of the digestive system have significant effects on the recovery of depressed individuals, whose diets often lack vital nutrients and follow inappropriate patterns. In recent decades, the importance of the microbiota of the digestive system in maintaining human mental health and the various effects of diets on its composition have been considered. The Mediterranean diet, known for its health benefits, significantly impacts the gut-brain axis. Understanding these connections can guide the development of optimal nutritional strategies for improving both digestive and mental health of humans. This study aims to provide a broad and scientific review of research on the role of the digestive tract microbiota and the Mediterranean diet in major depressive disorder.

Key words: major depressive disorder, mediterranean diet, microbiota, mental health, gut-brain axis

* D.siadat@gmail.com