

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

**Vliv vybraných látek vyskytujících se v potravinách na
léčbu deprese**

Bakalářská práce

Josef Klabík

Výživa a potraviny

Ing. Josef Soukup

© 2021 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Vliv vybraných látek vyskytujících se v potravinách na léčbu deprese" jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 29. 4. 2021

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval Ing. Josefu Soukupovi za cenné rady a připomínky, které mi poskytl při psaní této práce.

Vliv vybraných látek vyskytujících se v potravinách na léčbu deprese

Souhrn

Výskyt deprese ve světě neustále roste. Ačkoliv existuje několik kategorií léků na její léčbu, jedná se o terapii symptomatickou a nikoliv kauzální. Vedle toho mají antidepresiva řadu vedlejších účinků, které snižují kvalitu života pacientů. Při chronickém onemocnění může být užívání antidepresiv celoživotní a stále existuje vysoké procento nemocných, které na farmakoterapii nereaguje vůbec.

Cílem této práce bylo představit několik živin, jejichž nedostatek je spojen s depresivními stavy. Zachycení deficitu biochemickým vyšetřením by mohlo představovat efektivní doplnění léčby antidepresivy. Dále byl v práci rozebrán vliv stravovacích návyků na vznik deprese, s kterým úzce souvisí také stav střevní mikrobioty a jeho vliv na duševní zdraví jedince. Podrobnější popis této problematiky však přesahuje rámec této práce.

Jedním z předpokladů výzkumu v této oblasti je fakt, že u jedince nemusí být pozorován klinický obraz typický pro nedostatek konkrétní živiny například jako kurděje při nedostatku vitamínu C. Je to způsobeno intenzivním metabolickým obratem mozkové tkáně a hematoencefalickou bariérou. Ta ovlivňuje selekci a transport látek do nervové soustavy (NS). Při poruše těchto transportních mechanismů může docházet k omezení vstupu látek a tím i k lokálnímu nedostatku v rámci NS, přesto že se hladina sledovaného nutrientu v krvi pohybuje ve fyziologickém rozmezí.

V práci byly popsány tyto nutrienty spojené s depresivními stavy: kyselina listová, hořčík, vitamin C, tryptofan a kobalamin. Jejich suplementace působí pozitivně také na emoční ladění zdravých jedinců.

Zkoumání jedné živiny však může být zavádějící kvůli propojení metabolických drah. Z toho důvodu bylo v práci pojednáno také o vlivu některých stravovacích návyků na výskyt deprese. Pozitivní vliv například středomořské stravy na prevenci deprese je mimo jiné dán právě vysokým výskytem uvedených látek.

Výsledky provedených studií poukazují na to, že v léčbě a prevenci deprese by se v budoucnu dala využít dietologická opatření.

Klíčová slova: duševní choroba, výživa, prevence, alternativní léčba, nutriční deficit

The effect of selected nutrients found in food on the cure of depression.

Summary

The incidence of depression in the world is increasing and although there are several categories of drugs for its treatment, the therapy is symptomatic and not casual. Besides, the antidepressants have many side effects which decrease the quality of life of the patients. In the case of chronic illness, the use of medication can be lifelong and there is still a high percentage of patients, who do not react to drug therapy at all.

The objective of this work was to introduce several nutrients, which deficiency is connected to depressive conditions. The detection of the deficit by biochemical screening may be an effective addition to the treatment with antidepressants.

One of the assumptions of this research was, that there may be no observable clinical manifestation of deficiency of particular nutrient (such as scurvy in the case of vitamin C). That may be caused by the intensive metabolism of the brain on the one hand and by the existence of the hematoencephalic barrier on the other. The barrier has a crucial role in the selection and transport of nutrients to the nervous system. If there is a dysfunction in these mechanisms, the flow of nutrients to the brain may be restricted and a local deficiency may arise. But the amount of selected nutrient in the blood may be in the norm.

Nutrients connected to depression described in this work are folate, magnesium, tryptophan, cobalamin and vitamin C. Their supplementation affects positively the emotional wellbeing of healthy individuals as well. But the study of one isolated nutrient may be inadequate, because of the interconnection of metabolic pathways. For this reason, it was examined whether there is an effect of a particular diet on the prevalence of depression. This is closely related to the balance of the gut microbiome of the individual and hence his mental health. But a more detailed description of this problem exceeds the scope of this thesis.

One of the reasons for the positive influence of the e.g. Mediterranean diet on the prevention of depression is caused by the high content of the nutrients mentioned above.

The examined studies have shown, that in the future, one of the methods of prevention and treatment of depression may be dietary intervention.

Keywords: mental illness, nutrition, prevention, alternative treatment, nutrient deficiency

Obsah

1 Úvod	7
2 Cíl práce	8
3 Literární rešerše	9
3.1 Co je to deprese	9
3.1.1 Patogeneze deprese	11
3.1.2 Monoaminová teorie	11
3.1.3 Excitace osy hypothalamus – adenohipofýza – nadledvinky	13
3.1.4 Glutamátová teorie.....	14
3.1.5 Deprese a zánět	14
3.2 Vliv jednotlivých látek na rozvoj deprese	16
3.2.1 Hořčík	18
3.2.1.1 Role hořčíku v patogenezi deprese.....	18
3.2.1.2 Hlášené případy úspěšné léčby.....	19
3.2.1.3 Populační studie.....	20
3.2.1.4 Metaanalýza studií s hořčíkem a léčbě deprese.....	20
3.2.2 Vitamin C	22
3.2.2.1 Výzkum vlivu vitamínu C na duševní poruchy.....	22
3.2.2.2 Deprese a oxidativní stres.....	23
3.2.2.3 Suplementace vitamínu C a emoční ladění	23
3.2.2.4 Metaanalýza studií vitamínu C a deprese	24
3.2.3 Tryptofan	26
3.2.3.1 Možná zdravotní rizika při suplementaci tryptofanu.....	27
3.2.3.2 Tryptofan a depresivní stavy	27
3.2.3.3 Suplementace tryptofanu u geriatrických pacientů	28
3.2.3.4 Vliv tryptofanu na emoční ladění zdravých jedinců.....	29
3.2.3.5 Analýza studií zkoumajících účinky tryptofanu.....	30
3.2.4 Vitaminy skupiny B a methylační procesy	31
3.2.4.1 Folát.....	31
3.2.4.2 S-Adenosyl methionin (SAM).....	31
3.2.4.3 Kobalamin	32
3.2.4.4 Deprese a deficiencie folátu	32
3.2.4.5 Genetické predispozice k deficienci folátu.....	34

3.2.4.6	Deprese a deficiencie kobalaminu	35
3.2.4.7	Další studie deprese a methylačních procesů	36
3.2.5	Vliv způsobu stravování na výskyt deprese.....	38
3.2.5.1	Středomořská dieta	38
3.2.5.2	Vliv diety na prevalenci deprese ve Velké Británii.....	39
3.2.5.3	Vliv diety na výskyt deprese u adolescentů	40
3.2.5.4	Analýza studií zkoumajících vztah diety a deprese.....	41
3.2.6	Další směry výzkumu	43
3.2.6.1	Gut-Brain Axis	43
3.2.6.2	Úloha zinku v patogenezi deprese	44
4	Závěr	46
5	Literatura.....	48

1 Úvod

Deprese je vážné duševní onemocnění, které dopadá na jedince i jeho okolí. Četnost jejího výskytu neustále roste. Podle odhadů Světové zdravotnické organizace (WHO) trpí touto chorobou 264 miliónů lidí po celém světě. Náchylnější na depresivní onemocnění jsou ženy, kterých je z celkového počtu nemocných téměř dvojnásobek (WHO 2008).

Necelých 800 tisíc lidí ročně ukončí pod vlivem této choroby svůj život sebevraždou. Ve věkové skupině mezi 15–29 lety je sebevražda druhou nejčastější příčinou smrti (WHO 2020).

V roce 2020 by podle odhadů z devadesátých let (Murray & Lopez 1996) měla mít tato nemoc druhý největší podíl na letech, během kterých lidé trpí nějakým onemocněním. Tento čas se označuje jako Years Lived with Disability (YLD). Jednotka YLD je jeden rok, který jedinec neprožije ve zdraví (WHO 2008).

V rozmezí let 2004–2030 se očekává, že bude mít deprese největší podíl na letech, které pacienti prožijí pod vlivem choroby (DALY), následována ischemickou chorobou srdeční a dopravními nehodami. Je to součet let, o které jedinec přijde vlivem předčasné smrti nebo ztrátou schopnosti vést produktivní život (WHO 2008). Předpokládá se, že kolem 80 % nemocných v chudých zemích není vůbec léčeno (WHO 2020).

V Evropě byla k roku 2014 nemoc nejvíce hlášena na Islandu (kolem 15 % populace) a v Irsku (přes 14 % populace). Výskyt choroby vyšší než 10 % byl hlášen z Finska, Německa a Portugalska. Česká republika si v tomto žebříčku vedla velice dobře a se svými 4 % postižené populace se v tomto ohledu řadila mezi nejzdravější národy vůbec (Eurostat 2014).

Vzestup prevalence nemoci je problematický i proto, že u postižených choroba snižuje pracovní výkon. Krom vlivu na život postižených se tak deprese stává problémem ekonomickým (WHO 2008).

V současné době se výživě člověka v souvislosti s rozvojem chorob přikládá stále větší význam. U některých nemocí se dietologická opatření stávají dokonce součástí konvenční léčby. Spojení duševních onemocnění a nedostatečné výživy je u nás málo známé, ačkoliv v této oblasti probíhá výzkum mnoho let. Vzhledem k epidemickému nárůstu deprese ve světě může být výživa jeden z klíčových faktorů v prevenci a léčbě této choroby. Na rozdíl od psychofarmak však představuje dieta šetrnou formu terapie. Proto tato práce představuje některé nutrienty, jejichž deficiencie se pojí depresivními stavy.

2 Cíl práce

Cílem bylo představit problematiku deprese a popsat nejvýznamnější živiny, jejichž nedostatek může hrát roli v jejím rozvoji. Nezbytnou součástí pak bylo vysvětlit roli těchto látek v biochemických procesech provázejících klinickou depresi a poukázat na jejich možné využití v léčbě a prevenci depresivních onemocnění.

3 Literární rešerše

3.1 Co je to deprese

Deprese se podle Mezinárodní klasifikace nemocí řadí mezi afektivní poruchy. Označuje se také jako deprese reaktivní, psychogenní nebo endogenní. Projevuje se sníženou energií a ztrátou zájmu o okolí. Činnosti, které pacienta dříve uspokojovaly, ho nebaví, je velmi snadno unavitelný, objevují se poruchy spánku jako insomnie, hypersomnie nebo brzké ranní probouzení. Příznaky jsou horší ráno. Dochází také ke ztrátě chuti k jídlu a poklesu libida. Typické jsou pocity viny a beznaděje, nízká sebedůvěra a suicidalita. Pro toto emoční ladění je typické, že trvá delší dobu a je málo ovlivnitelné zvenčí (MKN-10 2020).

Patogeneze deprese je různorodá a zahrnuje biologické, psychologické a sociální faktory. Nemoc může být chronická nebo se opakovat v epizodách. Diagnózu provádí lékař na základě rozhovoru s pacientem a následně předepisuje medikaci. Antidepresiva jsou zpravidla doplněna vhodnou formou psychoterapie (Psychiatrická společnost ČLS JEP 2014). Farmakoterapie ale není kauzální a neodstraňuje příčinu nemoci (Maes et al. 2009).

Lékem první volby jsou SSRI antidepresiva (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), která zvyšují koncentraci tohoto neurotransmiteru na synapsi. Na toto léčivo ale reaguje pouze polovina nemocných a pouhých 30 % z nich dosáhne remise (Trivedi et al. 2006). Pokud selže i následující podané antidepresivum, mluvíme o rezistentní depresi (Treatment resistant depression – TRD) (Fekadu et al. 2009). TRD se vyvine až u 40 % léčených (Keller et al. 2002). Vedle toho je užívání antidepresiv zatíženo řadou vedlejších účinků, které mohou některé pacienty vést až k přerušení léčby. Jedná se o zvracení, chronickou únavu, insomnii, nárůst hmotnosti, poruchy trávení, pokles libida či ztrátu orgasmu (Keller et al. 2002).

I po ústupu příznaků nemusí dojít k jejich úplnému vymizení a deprese pořád do jisté míry ovlivňuje kvalitu života pacienta. V tomto bodě už však současný zdravotní systém nemá pacientovi co nabídnout (Nierenberg et al. 2010). Při opakujících se depresivních epizodách je doporučována celoživotní léčba antidepresivy. Jiné alternativy v současné době neexistují (Česká psychiatrická společnost 2014).

Z důvodu rostoucího počtu nemocných, tabuizace tématu duševních chorob a neuspokojivých výsledků při léčbě je třeba této nemoci věnovat zvýšenou pozornost.

K přesnému vymezení pojmu je možné použít Mezinárodní statistickou klasifikaci nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN-10), kterou vydává Světová zdravotnická organizace a od roku 1994 platí i v České republice. Každé onemocnění je zde přesně definováno a je mu přiděleno kódové označení. Deprese se zde řadí mezi tzv. afektivní poruchy neboli poruchy nálady (kódy F30 – F39).

- **Depresivní fáze (F32)**
- **Periodická depresivní porucha (F33)**
- **Persistentní afektivní poruchy (F34)**

Většina studií uvedených v této práci ale používá Diagnostický a statistický manuál duševních poruch (DSM), který vydává Americká psychiatrická asociace. Ten stejně jako MKN slouží pracovníkům ve zdravotnictví jako pomůcka k určení diagnózy. Každá nemoc je opět

značena kódem. Ačkoliv se některé termíny mohou lišit, popisovaný stav je identický. Pouze rozlišování jednotlivých depresivních stavů je bohatší, a to především v závislosti na etiologii. V současnosti se používá pátá edice, platná od roku 2013 (DSM-V). Jako depresivní poruchy se zde rozlišují:

- **Disruptivní dysregulativní porucha nálady (296.99)**
- **Velká depresivní porucha (major depressive disorder – MDD)**
- **Persistentní depresivní porucha (dystymie) (300.4)**
- **Premenstruační dysforická porucha (625.4)**
- **Depresivní porucha vyvolaná užíváním látek/léků**
- **Depresivní porucha způsobená somatickým onemocněním**
- **Jiná specifikovaná depresivní porucha**
- **Nespecifikovaná depresivní porucha**

V prezentovaných studiích často není konkrétní diagnóza explicitně popsána. Uvedené příznivé efekty živin se vztahují na typické depresivní symptomy a emoční ladění, jak je popisují klinicky užívané hodnotící škály.

K určení správné diagnózy existuje několik nástrojů. V moderní psychiatrické praxi by měly být nejprve provedeny laboratorní testy, aby se vyloučily choroby, jejichž symptomy se překrývají s depresivním onemocněním. Jde například o chudokrevnost nebo sníženou funkci štítné žlázy (Mayo clinic 2020).

Další postup je založen na rozhovoru s pacientem a jeho součástí může být i vyplnění dotazníku. Odpovědi zde mají různou váhu a po sečtení bodů je možné ohodnotit vážnost stavu pacienta. Jde o tzv. depresivní škály a v současné době jich je používáno několik, např. v závislosti na věku pacienta (American psychological association 2019). Mezi první a zároveň nejužívanější patří The Beck depression inventory (BDI) (Beck 1961) nebo Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) (Hamilton 1960).

Ačkoliv se při určení diagnózy musí klinický pracovník opírat o subjektivní prožívání pacienta, má k dispozici řadu nástrojů k objektivnímu zhodnocení. Výše uvedené způsoby se však uplatňují v zahraničí, kdy především americká psychiatrie reaguje na nárůst výskytu nemoci zdokonalováním diagnostických a léčebných procesů (Americká psychologická asociace 2019).

Ačkoliv jsou u deprese zmíněny možnosti fyzikálního a laboratorního vyšetření, diagnóza v běžné české psychiatrické ordinaci je většinou založena výhradně na anamnestickém rozhovoru (Laňková 2004).

Česká psychiatrická společnost vydala (2014) pro klinické pracovníky již čtvrté vydání knihy Doporučené postupy psychiatrické péče. Vytvořené algoritmy se téměř výhradně soustředí na kombinaci psychofarmak a doprovodné psychoterapie. Pouze v určitých případech je indikováno tělesné cvičení a u Seasonal affective disorder (SAD – řadí se mezi periodické afektivní poruchy) je využívána léčba světlem.

Poslední kapitola této knihy se věnuje duševním chorobám ve spojení s metabolickými syndromy. Pouze zde je na stravování pacienta kladen důraz, zejména kvůli prevenci aterosklerózy a dalšího rozvoje insulinové rezistence. Stejně tak je doporučováno fyzické cvičení a pozorování pacienta kvůli vedlejším účinkům antidepresiv, zejména nejčastěji

předepisovaným SSRI. Jejich typickým vedlejším efektem je zvýšení hmotnosti. U pacientů může dojít ke snížení celkové glykémie až o 30 %.

O jednotlivých živinách a doplncích stravy je zde psáno pouze tolik, že neexistuje dostatečný vědecký základ, aby bylo možné je indikovat k léčbě. Jedinou výjimku představuje třezalka tečkovaná, která je indikovaná u pacientů se zájmem o alternativní léčbu. O dietologických opatřeních u depresivně nemocných je uvedeno pouze tolik, že by neměli příliš hubnout (2014).

3.1.1 Patogeneze deprese

Aby bylo možné ukázat, jakým způsobem může nedostatek některé z živin přispět k rozvoji depresivních stavů, je potřeba zmínit alespoň některé teorie, jakými současná psychiatrie vysvětluje jejich vznik. Pátrání po příčinách je velice intenzivní a rozbíhá se mnoha směry. Nejstarší představy o patogenезi jsou neustále přezkoumávány a revidovány (Berton & Nestler 2006).

Výčet mechanismů uvedených v této práci tedy není úplný. Základní popis patologických procesů v mozku má poskytnout představu o tom, jakými způsoby může být funkce CNS ovlivněna konkrétními živinami.

Za centrum lidských emocí se považuje limbický systém. Ten je tvořen různými mozgovými strukturami spojenými ve funkční okruhy. Radíme sem části čichové kůry, cortexu a bazálního ganglia (BG) spolu s některými jádry thalamu. Frontální oblasti kůry a hippocampus

(HP) jsou spojovány s narušením kognice, ale také s pocity beznaděje, viny a sebevražednými myšlenkami.

Ztráta motivace, anhedonie a úzkost mají svůj původ ve striatu (zejména nucleus accumbens) a amygdale. Ačkoliv morfologicky patří mezi BG, která jsou spojována s koordinací pohybu, amygdala je funkčně řazena k limbickému systému.

Poruchy spánku, ztráta libida a pokles energie jsou pravděpodobně způsobeny abnormální funkcí jader hypothalamu. Na nervové signalizaci se ve všech těchto oblastech podílí katecholaminy společně se serotoninem (Nestler et al. 2002).

3.1.2 Monoaminová teorie

Poprvé byla formulována v druhé polovině 60. let 20. století a z popsaných mechanismů vychází většina antidepressiv. Monoaminy, které ovlivňují emoční ladění člověka jsou produkovány v locus caeruleus (LC) v oblasti Varolova mostu. Toto místo bylo identifikováno v této době vícero autory pomocí fluorescenčních metod (Carlsson et al. 1962).

Mezi monoaminy řadíme noradrenalin (NA), adrenalin (AD) a dopamin (DA). Tyto neurotransmitery se obecně označují jako katecholaminy (KA). Dalším monoaminem je serotonin (5- hydroxytryptamin), který je syntetizován v nucleus raphe (NR). Prekurzorem katecholaminů je aminokyselina (AK) tyrosin a pro syntézu serotoninu je nezbytný tryptofan (Elhwuegi 2004).

Tryptofan je pro člověka esenciální, což dalo vzniknout myšlence, jestli jeho deficit v potravě nemůže mít vliv na vznik deprese (Smith et al. 1962). Serotonin se řadí mezi biogenní

aminy a funguje jako neurotransmitter v CNS a především GIT. Má také významné vazokonstrikční účinky a způsobuje kontrakce hladké svaloviny (Gropper & Smith 2013).

Historie dnešních antidepresiv se začala psát už v 50. letech, kdy byl k léčbě tuberkulózy použit iproniazid. Lékaři si všimli jeho zvláštního vedlejšího účinku – léčení pacienti měli lepší náladu. Delay a jeho kolegové v roce 1952 objevili, že iproniazid je schopný inhibovat enzym monoamino oxidázu (MAO), který je zodpovědný za rozklad katecholaminů (Elhwuegi 2004).

Důsledky tohoto zjištění byly vyvozeny o dekádu později v roce, kdy byla monoaminová teorie konečně formulována. Za jejího autora je všeobecně považován Alec Coppen, ačkoliv k podobným závěrům došel také Schildkraut v roce 1965.

Coppen odvodil (1967), že pokud zablokování MAO vede ke zvýšení koncentrace katecholaminů v mozku, depresivní stavy musí být způsobeny jejich nedostatkem. Jako hlavní příčiny deprese označil abnormální činnost adrenálních žláz, poruchu metabolismu katecholaminů a distribuce elektrolytů. Takto způsobenou depresi označil jako endogenní.

Již v této práci Coppen poukazoval na to, že podávání tryptofanu s MAO vede k potenciaci léčebného účinku. Jak Coppen, tak Schildkraut se ale vyvarovali prohlášení, že objevili etiologii nemoci. Oba se domnívali, že jde jen o jeden z možných mechanismů vzniku.

Další třídy antidepresiv (vedle MAO) fungují jako inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo NA. K léčbě deprese je také možné použít lithium. Ačkoliv je popsána vícero interakcí s tělesnými enzymy, přesný mechanismus jeho účinku není znám (Berton & Nestler 2006).

Jeden z nedostatků monoaminové teorie je například rozdílná účinnost inhibitorů MAO. Existuje více sloučenin, které dovedou zablokovat funkci tohoto enzymu, jako antidepresiva se však použít nedají. Jedná se například o kokain a amfetaminy. Ne všichni pacienti na inhibitory MAO reagují zlepšením příznaků nemoci. To ukazuje, že deprese nemá jednotnou biologickou příčinu. A konečně, ačkoliv ke změnám koncentrace neurotransmiterů dochází v rámci několika hodin, ústup symptomů je pozorován až po několika týdnech (Baldessarini 1989; cit. podle Elhwuegi 2004).

Tento jev byl později vysvětlen tím, že antidepresivní účinek inhibitorů MAO není dán pouhým vzestupem koncentrace neurotransmiterů, ale komplexními funkčními změnami na synapsi, čímž se vysvětluje prodleva mezi podáním léku a vlastním nástupem léčivého efektu (Pin̄eyro & Blier 1999, cit. podle Elhwuegi 2004).

Vzhledem k tomu, že KA je zastřešující pojem hned pro několik neurotransmiterů, nabízí se otázka, který z nich je vlastně zodpovědný za vznik deprese. Na základě současného stupně poznání je možné konstatovat, že deprese je heterogenní onemocnění a svou roli v její patogenezi hraje jak NA, tak serotonin (Eriksson 2000; Humble 2000). Působení katecholaminů na příznaky není totožné a každý má svou specifickou funkci (Briley & Moret 2011).

NA je považován za klíčový pro emoční ladění a kognitivní funkce. Jeho nedostatek je také považován za příčinu poruch sociálního chování, který je u deprese pozorován. Motivace a pocit odměny je spojován s DA. Úbytek serotoninu se projevuje úzkostí a obsesivním chováním (Nutt 2008; cit. podle Briley & Moret 2011; Gropper & Smith 2013).

Na syntéze monoaminů se podílí folát, vitamin B₁₂ a S-adenosylmethionin (Alpert et al. 1997; Gilbody et al. 2007). Další významným faktorem v syntéze je vitamin C.

Ten je kofaktorem fenylalanin hydroxylázy, která přeměňuje fenylalanin na tyrosin (Gropper & Smith 2013).

Vitamin C je přítomen také u dalších reakcí při syntéze katecholaminů, kdy působí jako kofaktor enzymu tyrosin hydroxylázy (monooxygenázy), která svůj substrát přeměňuje na 3,4- dihydroxyfenylalanin (L-DOPA). Tato molekula se pak účastní dalšího sledu reakcí za postupného vzniku DA, AD a NA (Naidu 2003; Gropper & Smith 2013).

Vitamin C je také kofaktorem pro tryptofan 5-hydroxylasu, která je nezbytná pro přeměnu tryptofanu na 5- hydroxytryptofan. To je jeden z kroků nezbytných k syntéze serotoninu. Z toho je v epifyze tvořen melatonin, který se podílí na řízení cirkadiálních rytmů. Význam askorbátu v těchto reakcích spočívá v tom, že redukuje oxidované ionty železa a mědi v hydroxylačních enzymech a je proto nezbytný pro hydroxylační reakce nejen při syntéze neurotransmiterů (Gropper & Smith 2013).

3.1.3 Excitace osy hypothalamus – adenohipofýza – nadledvinky

Hypothalamus je centrem zodpovědným za reakci organismu při dlouhodobém stresu. V paraventriculárním jádře produkuje kortikotropin uvolňující faktor (CRF), který stimuluje adenohipofýzu k sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH). Ten v nadledvinkách vyvolává sekreci kortizolu, jednoho z hlavních stresových hormonů. Za normálních podmínek kortizol na základě negativní zpětné vazby produkci CFR utlumí. Běžným nálezem u depresivních pacientů je zvýšená aktivita HPA osy, což poukazuje na poruchu zpětné vazby. CFR v rámci působení na receptory v limbickém systému působí anxiogenně (Berton & Nestler 2006).

Takto postižení pacienti vykazují funkční a morfologické změny CNS. To se projevuje především v oblasti hippocampu, kde dochází k omezení neurogeneze. V důsledku toho se hippocampus zmenšuje. Z hlediska činnosti je tato část CNS klíčová pro kognitivní funkce a paměť (de Kloet et al. 2005; Gillespie & Nemeroff 2005).

Zároveň stoupá koncentrace CRF v mozkomíšním moku. Vznik tohoto stavu poukazuje na hlubší nerovnováhu v CNS. Předpokládá se, že utlumení sekrece CRF by mohlo vést k ústupu depresivních symptomů a k tomu skutečně dochází při úspěšné léčbě antidepresivy, která také zastavuje zmenšování mozkových struktur (Duman et al. 2004; Gillespie & Nemeroff 2005).

Je nutné podotknout, že role CRF je mnohem širší, protože působí i v jiných oblastech lidského mozku. Jde zejména o amygdalu, která je spojena mimo jiné s negativními emocemi, jako je strach a úzkost (Duman et al. 2004). Ta je jedním z hlavních symptomů deprese.

Úzkost lze definovat jako strach z nebezpečí, které nemá konkrétní podobu. Fyziologicky se projevuje stresem, podobně, jako při ohrožení vnějším podnětem. Stres mobilizuje tělo a zvyšuje tak jeho nároky na živiny. Intenzivnější činnost nadledvin zvyšuje potřebu energie ve formě cukrů a tuků, stejně tak minerálních látek jako je například hořčík. Intenzivnější metabolismus zvyšuje míru oxidačního stresu a zvyšuje tak nápor na obranné mechanismy organismu. Mezi ty patří řada enzymů, jako je glutathion peroxidáza nebo superoxid dismutáza. Jsou to ale také vitaminy, jako je kyselina askorbová, tokoferol nebo beta-karoten a ionty, jako třeba zinek (Gautam et al. 2012).

3.1.4 Glutamátová teorie

NMDA receptor je pro patofyziologii deprese klíčový. Řadí se mezi glutamát vázající receptory a do nitra buňky propouští především vápenaté ionty (Ca^{2+}) (Nowak 2001). Stavbou se může lišit v závislosti na orgánovém výskytu, typickým stavebním prvkem je ale heterotetramer. Ten se skládá z NR1 podjednotky vázající dvě molekuly glycinu a NR2 podjednotky vázající dvě molekuly glutamátu (Sowa-Kučma et al. 2013).

V mozku je zpravidla umístěn na postsynaptických membránách. Pro jeho správnou funkci je kromě vazby glutamátu nutné obsadit alosterická místa. V tom se uplatňuje glycin (serin), hořčík a zinek (Nowak 2001; Marsden 2011).

Hořčík je rozhodující pro regulaci činnosti. V klidovém stavu se na NMDA receptor váže a znemožňuje jeho otevření. Tím brání depolarizaci neuronu a neurotransmisí. Aby byl hořčík uvolněn, je třeba současné vazby glutamátu a glycinu na NMDA receptor (Nowak 2001). Marsden (2011) uvádí ještě nutnost změny napětí na membráně vyvolané AMPA receptorem.

NMDA receptor blokuje také zinek. Ten se vylévá do synaptické štěrbině a váže se na NR2 podjednotku místo glutamátu. Tím zabrání otevření iontového kanálu (Nowak 2001; Nowak et al. 2003).

Nedostatek magnézia a zinku nebo nadbytek glutamátu může vést k poruše funkce glutamatergního systému. Nekontrolovaný tok kalcia do nitra neuronu vede k funkčním poruchám uvnitř buňky a může být jedním ze spouštěčů depresivních stavů (Eby & Eby 2006).

V ději nazývaném excitotoxicita vysoká koncentrace kalcia v neuronu vede k aktivaci katabolických enzymů, jako jsou endonukleázy, fosfolipázy a proteázy. Vedle toho je také generováno mnoho kyslíkových (ROS) a dusíkatých radikálů. Takto vyvolané poškození buněk může být podkladem pro vznik duševních chorob (Carafoli 2005; Petrilli et al. 2017).

Jedním z dalších agonistů NMDA receptoru jsou produkty oxidace homocysteinu, kyselina sulfinová a homocysteinová. K jejich vzniku dochází při poruše metabolismu homocysteinu, způsobené například nedostatečným příjmem folátu (Parnetti et al. 1997).

3.1.5 Deprese a zánět

Jeden z novějších pohledů zkoumá vliv zánětu. Tento přístup shrnul v roce 1991 Smith pod názvem makrofágová teorie deprese. Název reflektuje skutečnost, že mediátor zánětu interleukin 1 (IL-1), produkovaný makrofágy, vyvolává neuroendokrinní změny typické pro depresi. To souvisí s častým výskytem deprese spolu s revmatoidní artritidou a kardiovaskulárními onemocněními, kdy jsou také pozorovány abnormality v činnosti makrofágů.

Výrazný rozdíl v prevalenci deprese u žen vysvětluje Smith schopností estrogenu tyto buňky stimulovat. K formulování teorie autora vedla nápadně nízká prevalence deprese v Japonsku. Tu přičítá stravě bohaté na ryby, které jsou bohatým zdrojem eikosapentaenové kyseliny (EPA). Ta má protizánětlivé účinky a tlumí činnost makrofágů. Ve své práci autor nabádal směřovat k výzkumu vztahu zánětlivých procesů ve střevě a afektivních poruch (Smith 1991).

Dnes je zřejmé, že IL-1 není jediným mediátorem s účinky na CNS. U pacientů s depresí byly detekovány také zvýšené hladiny IL-6, tumor necrosis factor – alfa (TNF- α) a C reactive protein (CRP). Oproti těmto prozánětlivým mediátorům je potom protizánětlivý

IL-10 v relativním nedostatku. Podání antidepresiv zánětlivé projevy snižuje (Zunszain et al. 2013).

Z důvodu všeobecné role prozánětlivých mediátorů se z makrofágové teorie vzniku deprese stala teorie cytokinová (Maes et al. 2009). Ačkoliv je množství cytokinů v krvi nebo likvoru zvýšeno, nejde o hodnoty srovnatelné s těmi, které se vyskytují při autoimunitních chorobách nebo infekci (Zunszain et al. 2013).

Maes (2009) dále rozvíjí hypotézu patogeneze deprese jako kombinaci systémového zánětu a neurodegenerace. Tento stav je často doprovázen syndromem zvýšené propustnosti střeva (leaky gut syndrome). Tímto termínem popisujeme situaci, kdy je střevní stěna propustná pro některé škodlivé molekuly, zejména pak lipopolysacharid (LPS) gram-negativních bakterií. Ten působí jako stimulant imunitního systému.

Zánětlivá reakce organismu pak může být prohloubena nedostatkem zinku a PUFA (polyunsaturated fatty acids) v potravě. Zánětlivé procesy v organismu vedou k aktivaci HPA osy a produkci kortizolu. V metabolismu tryptofanu převáží kynureninová cesta, kdy je aktivována indolamin 2,3 – dioxygenáza. To vede k poklesu dostupnosti této aminokyseliny pro tvorbu serotoninu. Vlivem těchto procesů je v mozku potlačena syntéza BDNF (brain-derived neurotrophic factor) a tím i neurogeneze.

Pokles koncentrace BDNF je spojen s poruchami funkce nervové tkáně. U depresivních pacientů je produkce BDNF snížena, důsledkem je například zmenšený objem hippocampu (Petrilli et al. 2017). Tento faktor podporuje růst nervových buněk, axonů a tvorbu synaptických spojení. BDNF produkují endotelové buňky cév mozku (Belmaker & Agam 2008).

Zkoumání hladiny BDNF v mozku obětí sebevražd potvrzuje spojení produkce BDNF a deprese. Abnormálně nízké hladiny byly zachyceny zejména v hippocampu a ventrální prefrontální kůře. U sebevrahů s nasazenou léčbou antidepresivy byla hladina BDNF v normě (Karege et al. 2005).

Spojení deprese a zánětu lze prokázat detekcí zvýšeného množství mediátorů zánětu, ale také vyvoláním depresivních symptomů podáním cytokinů pacientovi (Dantzer 2012). Tímto problémem se zabývali například Capuron et al. (2003). Autoři vycházeli z pozorování, kdy pacienti léčení INF- α (interferon alfa), který se používá například při terapii rakoviny, zažívají změnu chování. To nápadně připomíná depresi. Bylo zjištěno, že podávání INF- α vede ke stimulaci HPA osy. Pravděpodobným mechanismem je zvýšení citlivosti vůči CRF.

Tato oblast je stále předmětem výzkumu. Lze ale konstatovat, že cytokiny navozují změny nálad a jejich podáním můžeme navodit depresivní stav. U člověka se v nemoci prožívání prokazatelně mění (Pollak & Yirmia 2002). Cytokiny mají za úkol signalizovat mozku nebezpečí rozvíjejícího se zánětu. Mění tak vnímání, motivaci a priority jedince (Dantzer 2001).

3.2 Vliv jednotlivých látek na rozvoj deprese

V současné době je hlavní metodou léčby psychických onemocnění chemoterapie v kombinaci s psychoterapií. Nicméně již v roce 1968 Linus Pauling vyslovil myšlenku, že by adekvátní léčba duševních onemocnění mohla být jiná. Jako velký propagátor megadávek vitaminů a výživových doplňků zavedl pojem orthomolekulární psychiatrie. Řecká předpona *ortho-* se zde překládá jako „správný“. Základní myšlenkou tedy bylo doplnit chybějící (správnou) molekulu na správné místo. Ovšem tam, kde chemoterapie upravuje hladinu neurotransmiterů, se Pauling soustředil na jednotlivé nutrienty.

Ve své práci představil látky, jejichž množství v těle má přímý vliv na duševní zdraví. Jmenoval thiamin (B₁), nikotinamid (B₃), pyridoxin (B₆), kobalamin (B₁₂), vitamin C, vitamin H (biotin) a kyselinu listovou. Neopomněl zmínit ani hořčík, zinek, glutamát nebo tryptofan. Tyto látky slouží jako koenzymy v metabolických drahách. Pauling argumentoval tím, že i při splnění doporučených denních dávek těchto živin může velice snadno dojít k lokálním deficiencím.

Mechanismy, které za tím stojí, se mohou lišit. Může jít o urychlený rozklad, sníženou aktivitu cílového enzymu, která pro fyziologickou funkci potřebuje větší množství koenzymu nebo zvýšené množství enzymu v tkáni, která opět vytváří potřebu zvýšeného zásobení těla danou živinou (Pauling 1968).

V mozku navíc situaci komplikuje hematoencefalická bariéra (HEB). Molekuly z krve nepřechází do CNS volně, ale dochází nejprve k selekci. Pohyb jednotlivých látek probíhá různě intenzivně a jejich obsah v nervové tkáni může být odlišný od zbytku těla Pauling (1968). Například hořčíku je za fyziologického stavu v plazmě 0,75–1,0 mmol.l⁻¹ (Gropper & Smith 2013). V likvoru je oproti krvi hladina mírně zvýšená (1,25 mmol.l⁻¹) (Vormann 2003).

Odlišnost v kinetice látek může dle Paulinga (1968) přispět k lokálním avitaminózám, aniž by však byly přítomny systémové symptomy běžně spojované s deficiencí dané živiny.

Ačkoliv se pojem orthomolekulární psychiatrie běžně nevyskytuje, současný výzkum je založen na stejných myšlenkách. Novou filosofii shrnul David. F. Horrobin v *International Psychogeriatrics* (2002). Ačkoliv mozek tvoří pouhé dvě procenta celkové hmotnosti těla, spotřebuje 20 % přijaté energie. Vysoká intenzita metabolických pochodů klade zvýšené nároky na obsah živin v potravě. Pro vyvolání patřičného léčebného efektu je třeba zajistit jejich příjem. Duševně nemocným neschází v mozkové tkáni paroxetin, ale mikronutrienty.

Ač na první pohled dnešní civilizovaný člověk žije ve stavu bezprecedentního nadbytku, situace je složitější. Současným trendem je konzumace energeticky bohatých potravin chudých na ostatní živiny. Moderní člověk trpí skrytým hladem – podvýživou za současného přejídání. Na vině je také nízké zastoupení potravin přirozeně bohatých na vitaminy a minerální látky, jako je zelenina a ovoce (Bowman et al. 2014 cit. podle Sarris et al. 2015).

Snadno pak nemusí být dosaženo doporučené denní dávky (DDD) mikroživin zásadních pro chod mozku. Z tohoto pohledu je kritický především příjem hořčíku, zinku a vitaminů skupiny B (Parker et al. 2014 cit. podle Sarris et al. 2015).

Ačkoliv studie Bowmana a Parkera byly provedeny v USA, lze vzhledem ke stejnému způsobu života aplikovat jejich závěry na celý západní svět.

Při intenzivním metabolismu vznikají reaktivní formy kyslíku, jejichž neutralizace vyžaduje správné nutrienty (Logan & Jacka 2014). Nevyhovující stav dále doplňuje porušování zásad zdravé životosprávy, jako je nedostatek pohybu, nadměrná konzumace alkoholu a kouření (Berk et al. 2013).

Ačkoliv moderní lékařská věda vzala na vědomí význam životního stylu v etiologii řady onemocnění, duševní choroby mezi ně nepatří. Dieta a dostatek pohybu nejsou konvenční léčebné metody, byť mají v prevenci a léčbě stejně podstatné místo jako například u diabetu druhého typu nebo kardiovaskulárních onemocnění. Spolupráce s výživovým poradcem by se při léčbě duševních chorob měla stát běžnou praxí (Jacka & Berk 2013).

Vedle stravovacích návyků obecně se podařilo identifikovat také jednotlivé nutrienty, jejichž deficience může vést k rozvoji deprese. Řada klinických studií demonstrovala, že podávání těchto živin mělo povzbuzující účinky na náladu a vedlo k potlačení depresivních symptomů (Lakhan & Vieira 2008; Sathyanarayana et al. 2008; Lang & Borgwardt 2013; Rucklidge & Kaplan 2013; Młyniec et al. 2015; Jacka 2017). Mezi tyto nutrienty patří například:

- hořčík
- zinek
- selen
- chrom
- jód
- železo
- vitaminy skupiny B
- folát
- vitamin C
- vitamin D
- tryptofan
- tyrosin
- S-adenosyl methionin
- omega 3 mastné kyseliny

V následujících kapitolách budou nejdůležitější z těchto látek popsány blíže.

3.2.1 Hořčík

Hořčík je ve větším množství obsažen v listové zelenině, ořeších, slunečnicovém semínku, celozrnných výrobcích a luštěninách. Jako zdroj ale může posloužit také kakao, káva nebo pitná voda. Problém z hlediska příjmu hořčíku představuje rafinace potravin, která jeho obsah může snížit až o 75 % (Gropper & Smith 2013). K příjmu hořčíku nepřispívají ani úpravy pitné vody, jako je desalinizace nebo reverzní osmóza (Eby et al. 2011).

Významným faktorem při suplementaci hořčíku představuje jeho chemická forma. Hořčík je běžně dostupný například v citrátové, laktátové, glukonátové nebo chloridové formě. Lze zakoupit i jako oxid hořečnatý, ten má však oproti ostatním výrazně horší biologickou dostupnost (Gropper & Smith 2013). Snížené vstřebávání může způsobit také zvýšená suplementace zinkem, některá léčiva a alkoholismus (Serefko et al. 2016).

DDD hořčíku je 310 mg pro ženu a 400 mg pro muže. Požadavky těla se zvyšují s věkem nebo při těhotenství (Gropper & Smith 2013).

V roce 2005 publikoval King studii provedenou na pěti tisících dospělých ze Spojených států. U 68 % z nich byl příjem hořčíku pod úrovní DDD a asi 30 % z nich denně přijalo méně než polovinu doporučeného množství hořčíku. Vzhledem k podobnému způsobu stravování lze aplikovat tato zjištění na celý západní svět. Zároveň objevil, že jedinci s nižší hladinou magnézia v krvi mají také s vyšší pravděpodobností zvýšenou hladinu CRP.

Z hlediska zvýšené suplementace hořčíku je důležité, že vedlejší účinky z předávkování nejsou příliš pravděpodobné. Nebezpečí mohou představovat vysoké dávky magnézia pro osoby s nedostatečností ledvin. Při omezené sekreci pak může hladina hořčíku v plazmě dosáhnout toxických hodnot. Při orálním podání působí velká dávka síranu hořečnatého projímavě. Otrava hořčíkem se projevuje nevolností, rozmazaným viděním a svalovou slabostí. K tomu dochází, když se plazmatická hladina hořčíku pohybuje kolem 3,7–4,9 mmol.l⁻¹ (Gropper & Smith 2013).

Fyziologické rozmezí hladin magnézia v krvi je asi 0,75–0,95 mmol.l⁻¹ (Institute of Medicine 1997).

3.2.1.1 Role hořčíku v patogenezi deprese

Hořčík usměrňuje chod CNS, a to zejména regulací propustnosti vápenatých a draselných kanálů, které se podílí na nitrobuněčné signalizaci. Stejně tak je nutná jeho přítomnost k tvorbě cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) enzymem adenylát cyklázou. Ten se uplatňuje v buňkách jako druhý posel v signálních kaskádách a zprostředkovává účinek některých hormonů (Gropper & Smith 2013).

Z důvodu velkého množství reakcí, na kterých se hořčík podílí, jsou projevy jeho nedostatku nespecifické. Protože se ale velká řada z nich odehrává v CNS, lze předpokládat, že mozek bude zasažen jeho deficiencí (Eby & Eby 2006). Z hlediska patogeneze deprese je významný fakt, že vylučování hořčíku do moči se zvyšuje při úzkostných stavech. Může za to zvýšené množství cirkulujících katecholaminů a kortikoidů (Grases et al. 2006).

V současné době bylo popsáno několik cest, kterými může magnézium ovlivnit depresivní stavy. Jednou z nich je regulace funkce NMDA receptoru. Nedostatek hořčíku vede k otevření receptoru a k nekontrolovatelnému toku vápníku a sodíku do neuronu. Takto

vyvolané funkční změny uvnitř buňky mohou vést ke vzniku afektivních poruch (Eby & Eby 2006).

Modulace NMDA receptoru je jenom jedna z cest, do které hořčík zasahuje. Další je potlačení aktivity fosfokinázy-C (PKC), která je součástí nitrobuněčných signálních drah. Naopak byla popsána schopnost magnézia stimulovat činnost sodíko–draselné pumpy, která přispívá ke stabilizaci napětí na buněčné membráně.

Hořčík také tlumí činnost HPA osy, jejíž hyperaktivita je spojena s depresivními stavy. Vedle snížení produkce ACTH také přispívá k nižší citlivosti kůry nadledvin k tomuto hormonu a tím dále snižuje produkci glukokortikoidů. Vedle toho má také stabilizační efekt na neurony hippocampu.

Vlny na EEG diagramu a účinky na endokrinní systém připomínají efekt lithia, které je tradičně užíváno k léčbě duševních chorob. Na rozdíl od něj však magnézium netlumí kognitivní činnost (Murck 2002).

3.2.1.2 Hlášené případy úspěšné léčby hořčíkem

Hořčík se k léčbě deprese používal dříve, než byla popsána patofyziologie jejího vzniku. V roce 1922 publikoval Weston v *American Journal of Psychiatry* svou studii provedenou na 50 pacientech trpících akutními symptomy deprese. Podkožně aplikovaný sulfát hořečnatý, podaný v 25% nebo 50% koncentraci, pacienty uklidnil nebo uspal. Tento efekt se vyskytoval u 90 % léčených. Pozorovaným vedlejším efektem byla sedace, kterou bylo ale možné zvrátit podáním adekvátní dávky chloridu vápenatého (Weston 1922).

Význam hořčíku pro tělesné pochody ilustruje také klinický případ z roku 2004. Pacientka ve věku 69 let byla hospitalizována s celkovou parastézií, bolestí hlavy a nespavostí. Pro apatický stav byla vyšetřena psychiatrem, který diagnostikoval depresi. Klinický obraz odpovídal Gitelmanově syndromu, a proto lékaři přistoupili k doplnění elektrolytů. Pacientka výrazně zareagovala na intravenózní podání síranu hořečnatého. Po dvou dnech infúzí se radikálně zlepšil její depresivní stav a celková parastézie zmizela (Enya et al. 2004).

Několik klinických případů nahlásili také spoluautoři Eby & Eby (2006). Hořčík byl podáván 59letému muži, který trpěl chronickou depresí. V době přijetí došlo k rapidnímu zhoršení jeho stavu i přes nasazenou léčbu antidepresivy. Na další formy farmakoterapie nereagoval. Byla mu podána dávka 300 mg magnézia s každým jídlem a před spaním. Pacient reagoval na podávání hořčíku a v řádu hodin došlo nejprve ke stabilizaci a potom ke zlepšení jeho stavu. Lépe se mu spalo a zbavil se úzkosti. Suplementaci hořčíkem bylo ale nutné udržovat, protože po vynechání dávky docházelo k relapsům.

Stejný tým zdokumentoval případ 35leté ženy. Jako matka tří dětí po každém porodu trpěla poporodní depresí (PPD). Ačkoliv u ní do jisté míry fungovala antidepresivní léčba, zkusila před čtvrtým porodem suplementaci hořčíkem jako formu prevence. Ve formě glycinátu přijímala 200 mg magnézia denně.

Po narození čtvrtého potomka se u ní příznaky PPD nerozvinuly. Lékaři usuzují, že jeden z důvodů vzniku PDD může být celkové vyčerpání zásob hořčíku v těle matky. Zvýšená potřeba hořčíku nastává také při laktaci. Proto Eby & Eby navrhují, aby se hořčík stal lékem

první volby především pro unipolární depresi, která na suplementaci dobře reaguje. Nedostatek hořčíku označují dokonce za hlavní příčinu většiny případů unipolární deprese.

3.2.1.3 Populační studie

Předpoklad, že vyšší konzumace hořčíku v potravě může mít ochranný efekt proti depresi, byl testován v Norsku. V průřezové studii u lidí středního věku (46–49 let) a seniorů (70–74 let) se hodnotil příjem hořčíku, výskyt úzkosti a depresivních symptomů. Studie se účastnilo celkem 5 708 lidí. Množství přijatého magnézia výzkumníci získali s použitím food frequency questionnaire (FFQ), který byl uzpůsoben norskému jídelníčku. Ze získaných dat bylo potom průměrné množství přijatého hořčíku odhadnuto.

K posouzení deprese a úzkosti byla použita depresivní škála Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Dotazník respondenti vyplňovali sami. Vedle toho byla o účastnících shromážděna další doplňující data. Šlo především o zmapování socioekonomického zázemí, šířku pasu, BMI, fyzickou aktivitu, pití alkoholu a kouření.

Z dat vyplynul inverzní vztah mezi množstvím konzumovaného hořčíku a skóre na depresivních škálách. Autoři ale sami připouští, že nelze na základě zjištěných dat předpokládat přímý vztah mezi lepším duševním zdravím a větším obsahem hořčíku v dietě (Jacka et al. 2009).

Tuto hypotézu ale podporuje fakt, že deprese je spojena se systémovým zánětem. Bylo objeveno, že osoby trpící hypomagnezií mají zároveň zvýšenou hladinu CRP v krvi (King et al. 2005). Vyšší příjem hořčíku může mít protizánětlivé a tím i antidepressivní účinky. Další důležitou skutečností je častý společný výskyt hořčíku s folátem v potravinách. Folát hraje také důležitou úlohu ve vzniku deprese, a proto může konzumace potravin obsahující obě tyto látky působit antidepressivně (Jacka et al. 2009).

Velmi podobný výzkum byl proveden také v USA. Studie se účastnilo téměř 9000 lidí v průměrném věku 46 let. I zde byl nalezen úzký vztah mezi příjmem hořčíku v dietě a výskytem deprese. V kvintilu zahrnující osoby s nejnižším příjmem hořčíku byl výskyt deprese o více než 50 % častější. Popsaný jev se však překvapivě projevoval pouze u mladších jedinců. U účastníků starších 65 let byl vztah příjmu magnézia a deprese opačný a prevalence deprese u této skupiny naopak rostla s množstvím konzumovaného hořčíku (Tarleton al. 2015).

3.2.1.4 Metaanalýza studií s hořčíkem a léčba deprese

K povzbudivým výsledkům dospěla metaanalýza 11 epidemiologických studií provedená v Číně. Zpracovaná data ukázala, že příjem hořčíku snižuje riziko rozvoje depresivních symptomů. Nejefektivnější se ukázala dávka 320 mg denně. Nelze však zanedbat fakt, že se jednotlivé studie lišily ve způsobu diagnostiky a posouzení deprese. Ve většině případů převažovala diagnóza pomocí různých depresivních škál bez dozoru klinického pracovníka. Rozdíly byly také ve způsobu sběru dat o jídelníčku respondentů (Li et al. 2016).

Studie provedená na italské SUN kohortě však nepřinesla tak jednoznačné výsledky. Účastnilo se jí 15 236 respondentů, převážně vysokoškolských studentů. Spojitost mezi zvýšeným příjmem hořčíku a menším rizikem deprese se zde však neprokázala. Autoři ale připouštějí, že to mohlo být způsobeno kritérii zvolenými pro klasifikaci deprese na počátku

studie. Při přísnějším hodnocení symptomů by pravděpodobně došlo k detekci inverzní závislosti mezi příjmem magnézia a depresí.

Přesto však studie prokázala, že riziko deprese prokazatelně klesá při kvalitní dietě a vyzdvihuje vliv stravy a její komplexní působení. Autoři poukazují na to, že zkoumání vlivu izolovaného nutrientu může být zavádějící. Klíč k prevenci deprese a dalších chorob podle nich spočívá v kombinovaném vlivu všech nutrientů (Martínez-González & Sanchés-Villegas 2016).

Účinnost hořčíku v léčbě deprese byla porovnávána v klinické studii s léčbou antidepresivy. Pacienti s čerstvě diagnostikovaným diabetem byli rozděleni do dvou skupin. Jedné skupině bylo podáváno 50 mg imipraminu a druhé byl aplikován roztok 450 mg chloridu hořečnatého. Na počátku a na konci studie byly zhodnoceny depresivní symptomy účastníků pomocí depresivních škál.

Všech 23 pacientů trpělo na počátku studie hypomagnezemií (méně než $0,75 \text{ mmol.l}^{-1}$ hořčíku v plazmě). Po 12 týdnech nebyl mezi oběma skupinami rozdíl v míře depresivních symptomů. U obou došlo ke srovnatelnému zlepšení. Rozdíl představovala pouze hladina hořčíku v plazmě, která byla výrazně vyšší u skupiny léčené hořčíkem.

V této studii se podávání hořčíku ukázalo v léčbě deprese stejně efektivní jako antidepresiva (Barragán- Rodríguez et al. (2008).

3.2.2 Vitamin C

Kyselina askorbová je esenciální vitamin rozpustný ve vodě. Výborným zdrojem je chřest, jahody nebo květák. DDD je 60–75 mg a potřeba organismu vzrůstá u žen při laktaci nebo u kuřáků vlivem oxidativního stresu (Gropper & Smith 2013). Jeho potřeba roste také vlivem stresu a psychického vypětí (Gautam et al. 2012).

Nadbytek se z těla vylučuje močí. Předávkování není příliš pravděpodobné a tolerovány jsou i dávky do 2 g. Ve střevě se vstřebává až z 90 %.

V potravinách je velice náchylný na fyzikální vlivy a jeho obsah rychle klesá. V těle se účastní imunitních procesů, syntézy kolagenu či vstřebávání železa. Slouží také jako jeden z hlavních antioxidantů. Jeho největší koncentrace je v leukocytech, nadledvinkách, hypofýze a dalších oblastech mozku. Nedostatek se klinicky projevuje jako kurděje (Gropper & Smith 2013).

Z hlediska deprese je významný, protože zasahuje do syntézy neurotransmiterů. Aby vznikl noradrenalin musí dojít k hydroxylaci dopaminu. Tuto reakci katalyzuje dopamin monooxygenáza a součástí tohoto oxidačně-redukčního systému je i askorbát. Stejnou funkci plní kyselina askorbová i při syntéze serotoninu. Tu katalyzuje tryptofan hydroxyláza (monooxygenáza) za vzniku 5-hydroxytryptofanu, prekurzorem serotoninu. Reakce se účastní tetrahydropterin, který se oxiduje a k jeho redukci je potřeba vitamin C.

Stejný sled reakcí jako při syntéze serotoninu probíhá také při tvorbě tyrosinu z fenylalaninu, kdy je kyselina askorbová nezbytná pro funkci fenylalanin hydroxylázy (monooxygenázy).

Vitamin C je potřeba také při degradaci tyrosinu na homogentisát (Gropper & Smith 2013).

3.2.2.1 Výzkum vlivu vitamínu C na duševní poruchy

Spojení nedostatku vitamínu C s psychickým stavem hledali badatelé již v první polovině 20. století. Deficience kyseliny askorbové byla společná pro řadu psychiatrických onemocnění a pojila se s únavou, podrážděností a celkově špatným zdravotním stavem. Milner v tomto kontextu cituje například Horwitta (1942) či Leinera a Churcha a jejich studie z roku 1956. V souvislosti s těmito zjištěními byla vyřčena teorie, že jedinec může trpět nedostatkem vitamínu C bez klinické manifestace kurdějí. Tento stav byl pojmenován jako subkurděje.

Na tomto základě provedl Milner jednu z pionýrských studií zkoumající vliv vitamínu C na duševní zdraví. Skupině chronicky duševně nemocných pacientů podával 1 g kyseliny askorbové denně. Šlo o 40 nemocných všech věkových kategorií s diagnózou schizofrenie, bipolární deprese a paralytické demence.

U všech zúčastněných bylo před začátkem a po konci studie změřeno množství vitamínu C v krvi a moči. K posouzení psychického stavu byly použity subjektivní i objektivní metody. K subjektivnímu posouzení stavu byl použit Minnesotský multifázový osobnostní inventář (MMPI) a k objektivnímu sloužila hodnotící škála, kterou vyplňoval ošetřující lékař a sestra.

Po třech týdnech bylo pozorováno výrazné zlepšení depresivního ladění jak v pokusné, tak kontrolní skupině. Ve skupině, která dostávala vitamin C bylo zlepšení stavu výraznější

a oproti skupině dostávající placebo statisticky významné. Zlepšení emočního ladění pacientů dokládaly subjektivní i objektivní metody zhodnocení.

Z výsledků své studie Milner usuzuje, že stav subkurdějí je skutečný a doporučuje, aby se suplementace kyseliny askorbové stala normou v ústavech pro duševně choré (1963).

3.2.2.2 Deprese a oxidativní stres

Vitamin C není pouze klíčový při tvorbě neurotransmiterů, ale také brání tělo před oxidativním stresem. Ten se při depresi zvyšuje a s ním i potřeba dostatečného příjmu antioxidantů. Z tohoto důvodu se Gautam s kolegy rozhodl sledovat hladinu antioxidantů v séru u 40 depresivních pacientů. Zaměřili se na vitaminy A, C a E. K posuzování depresivních symptomů byla vedle psychiatrického vyšetření použita Hamiltonova škála. Do studie byli přijati pouze pacienti bez komorbidit. Po dobu šesti týdnů si sledovaní pacienti vedli jídelníček.

Participanti byli dále rozděleni na dvě poloviny. Kontrolní skupina byla léčena SSRI antidepresivy a pokusná skupina vedle identické medikace dostávala ještě výživové doplňky ve formě kapslí a tablet. Šlo o každodenní dávky vitamínu C (1000 mg), vitamínu A (600 mg) a vitamínu E (800 mg).

Výsledky šestitýdenní studie ukázaly, že ke zlepšení nálady došlo v obou skupinách. V experimentální skupině však bylo zlepšení emočního ladění významně vyšší. Ze získaných výsledků výzkumníci usuzují, že by podávání antioxidantů mohlo být vhodným doplněním konvenční léčby v souvislosti s jejich zvýšenou potřebou při duševních chorobách (2012).

3.2.2.3 Suplementace vitamínu C a emoční ladění

Na Novém Zélandu byl sledován vliv suplementace vitamínem C na 134 zdravých vysokoškolských studentech mužského pohlaví. Po dobu šesti týdnů byl pozorován účinek konzumace kiwi (*Actinidia chinensis* var. Hort16A), kde 100 g ovoce obsahovalo v průměru asi 116 mg kyseliny askorbové.

Účastníci byli náhodně rozděleni do dvou skupin. Jedna konzumovala půlku kiwi denně (cca 53 mg vit. C), druhá dva celé plody kiwi denně (cca 212 mg vit. C). Před vlastním začátkem studie museli všichni zúčastnění na pět týdnů omezit konzumaci potravin bohatých na vitamin C. Týden před začátkem vlastního experimentu a sedm dní před jeho koncem byla shromážděna data o jídelníčku a z nich byl odvozen denní příjem jednotlivých živin.

Vyplývalo, že průměrný denní příjem vitamínu C byl před začátkem studie 29 mg. Doporučené množství se podle doporučení platných ve Velké Británii a Austrálii pohybuje mezi 40–45 mg denně. Studie se nemohli účastnit kuřáci a jedinci konzumující vitaminové suplementy.

Po dobu šesti týdnů trvající intervence ukazovaly výsledky provedených profilů stavu nálady (POMS), že zvýšený příjem vitamínu C má příznivý vliv na náladu. Tento efekt ovšem nebyl sledován u účastníků konzumujících pouze půl kusu ovoce denně. Stejně tak nebyl pozorován u těch jedinců, jejichž plasmatické hladiny vitamínu C a POMS skóre byly na začátku studie normální. U účastníků s nízkou hladinou kyseliny askorbové v krvi na počátku studie zlepšila konzumace dvou kiwi denně výsledky psychologických testů. Byl

sledován pokles depresivních příznaků o 34 % a stejně tak i celkové únavy, která poklesla o 38 %. Skóre psychické odolnosti bylo naopak o 31 % navýšeno.

Změna prožívání korespondovala také s naměřenými biochemickými hodnotami. U participantů, kteří jedli pouze půlku plodu, došlo k navýšení plazmatického vitamínu C z 23 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ na 46 $\mu\text{mol.l}^{-1}$. Ve druhé skupině došlo k navýšení až na 63 $\mu\text{mol.l}^{-1}$.

Vylučování askorbátu močí se u první skupiny téměř nezměnilo. U druhé skupiny však zvýšené množství konzumovaného kiwi zvýšilo hodnotu kyseliny askorbové v moči patnáctkrát.

Kiwi ovšem není pouze zdrojem vitamínu C. Aby mohli badatelé určit, která s doplněných živin hraje hlavní úlohu ve změně nálady, měřili u jedinců hladinu dalších živin, které kiwi obsahuje. Proto před a po konci studie měřili účastníkům hodnoty vitamínu D, a plazmového ferritinu. Měřeno bylo také množství karotenoidů v kůži.

Ačkoliv byly nalezeny rozdíly v množství těchto látek mezi členy obou skupin, nebyly signifikantní. Největší rozdíl vitaminových zásob v těle po intervenci s ovocem byl sledován na plazmatických hladinách vitamínu C (Carr et al. 2013).

Jiný novozélandský tým zkoumal na 139 vysokoškolských studentech mužského pohlaví, jakým způsobem hladiny vitamínu C v krvi ovlivňují náladu. Zjištěné hodnoty v krvi se pohybovaly v rozmezí 5–101 $\mu\text{mol.l}^{-1}$. Celkově 71 % zúčastněných dosahovalo adekvátních hladin vitamínu C, tedy více než 50 $\mu\text{mol.l}^{-1}$. Zbývajících 26 % mělo v krvi pouze nedostatečné množství (23–50 $\mu\text{mol.l}^{-1}$) a 2,7 % trpělo hypovitaminózou.

Tyto skutečnosti reflektovalo POMS skóre. Účastníci s vyššími hladinami vitamínu C v krvi prožívali méně depresivních nálad, zmatení a vzteku. Na rozdíl od předchozí studie provedené s ovocem se však neopakoval nález zvýšené psychické odolnosti. Přesto však výzkumníci usuzují, že dostatek vitamínu C napomáhá psychické pohodě (Pullar et 2018).

Podobnou studii provedli vědci v Indii v roce 2014. U 30 pacientů s diagnózou deprese podle DSM-IV byl změřen sérový vitamin C. Naměřená hodnota byla porovnána s kontrolní skupinou. Nesměla být přítomna žádná další choroba a byly srovnávány pouze osoby stejného pohlaví.

Z výsledků vyplynulo, že pacienti trpící depresí vykazují nižší průměrnou hladinu askorbátu v séru. Vztah sice nemusí být kauzální, může ale zhoršovat symptomy a snížit šanci na uzdravení. Autoři proto doporučují vedle konvenční léčby psychicky nemocných pacientů zařadit také suplementaci vitamínem C (Gupta et al. 2014).

3.2.2.4 Metaanalýza studií vitamínu C a deprese

Studie, které se zabývají depresí a oxidačním stresem, podrobili analýze Liu et al. (2015). Autoři zkoumali projekty z let 1990 až 2015. Shromáždili 115 článků sledujících markery oxidativního stresu jako je kyselina močová nebo vitamin C.

Kontrolní skupiny se sice nelišily ve všech sledovaných markerech, opakovaně však byl nalezen závěr, že hladina antioxidantů u depresivních je oproti zdravým jedincům snížena. Zároveň bylo u nemocných nalezeno větší množství produktů oxidace (sérový peroxid, volné radikály). Po nasazení antidepressivní léčby došlo k upravení těchto hodnot, kleslo množství produktů oxidativního stresu a zvýšilo se celkové množství antioxidantů.

Slabinou provedené metaanalýzy byl malý počet účastněných v jednotlivých studiích a heterogenní metodika (Liu et al. 2015).

3.2.3 Tryptofan

Tryptofan je esenciální aminokyselina s aromatickým jádrem. Jeho koncentrace v těle je nejmenší ze všech AK. Při nedostatečném příjmu se tedy může stát limitujícím faktorem v syntéze bílkovin (Sainio et al. 1996).

Bohatým zdrojem tryptofanu v potravě je krocení maso, arašídý, oves, banány, kakao, sušené švestky, mléko, chléb, kuřecí maso nebo tuňák. DDD tryptofanu se pohybuje mezi 250– 425 mg (Richard et al. 2009).

Po vstřebání z potravy se tryptofan váže na albumin. Tímto způsobem je v krvi transportováno až 90 % této aminokyseliny (Holeček 2016).

Tělo zpracovává tryptofan několika způsoby. Největší množství této aminokyseliny je zpracováno v proteosyntetických procesech a kynurenin-anthranilátovou cestou. Konečnými produkty této cesty jsou alanin, acetyl Co-A a niacin (Gropper & Smith 2013).

Hlavními enzymy kynurenin-anthranilátové cesty jsou tryptofan 2,3-dioxygenáza v játrech a indolamin 2,3-dioxygenáza ve střevě, žaludku, plicích a mozku. Nachází se také v lymfocytech a makrofázích. Její činnost indukuje interferon γ (IF- γ) (Taylor & Feng 1991).

Produkty kynurenin-anthranilátové cesty ovlivňují mozkovou činnost. Kyselina kynureninová má vlastnosti antagonisty NMDA receptoru. Naopak, kyselina chinolinová, která v průběhu přeměny tryptofanu také vzniká, se vůči NMDA receptoru chová jako agonista (Moroni 1999).

Dekarboxylací tryptofanu vzniká tryptamin, který má stimulační účinky na hladké svalstvo a CNS (Holeček 2016).

Enzymem tryptofan-5-monooxygenázou je tryptofan hydroxylován na 5- hydroxytryptofan, jehož dekarboxylací vzniká serotonin. Syntéza serotoninu probíhá v nervových buňkách hypothalamu, epifýzy a kmene mozku. Vedle toho také v trombocytech (serotonin má vazokonstrikční účinky) a chromafinních buňkách gastrointestinální soustavy (GIT).

Jako neurotransmiter má inhibiční účinky, navozuje pocit sytosti, má vliv na chování a cirkadiánní rytmy (Holeček 2016). Vedle toho také tlumí agresivní chování a má vliv na libido (Sainio et al. 1996).

Přestože má v mozku nezastupitelnou úlohu, 95 % serotoninu se nalézá v buňkách GIT. Na tvorbu serotoninu se v tkáních využije asi 3 % celkového množství tryptofanu přijatého potravou. Pouhé 1 % je využito k syntéze serotoninu v mozku (Richard et al. 2009). V epifýze je ze serotoninu vytvořen melatonin, který je silným antioxidantem a důležitým faktorem pro regulaci spánku a bdění (Holeček 2016).

Přes hematoencefalickou bariéru se tryptofan dostává pomocí přenašečů. Ty však nejsou specifické a dochází na nich ke kompetici. Na průnik tryptofanu do mozku má tedy vliv množství látek, které s tryptofanem soutěží o místo na přenašeči. Jde o tyrosin, fenylalanin, izoleucin, histidin leucin, methionin, threonin a valin (Richard et al. 2009).

Pro chování tryptofanu v těle je zásadní vazba na albumin. Ten přenáší i další látky, a to má důsledky pro dostupnost tryptofanu tkáním. Při dlouhé aerobní zátěži je tryptofan vytěsněn z albuminu mastnými kyselinami, které jsou zdrojem energie pro svalstvo. V důsledku toho se zvyšuje dostupnost volného tryptofanu, který může prostoupit přes HEB, zvyšuje se produkce serotoninu v mozku a po výkonu se dostavuje únava (Holeček 2016).

Kompetice tryptofanu s rozvětvenými AK má další důsledky. Pokles množství rozvětvených AK v krvi totiž zvýší dostupnost tryptofanu pro mozek. Dochází totiž k uvolnění vazebného místa na HEB. Z tohoto hlediska je výhodná konzumace cukrů společně se stravou bohatou na tryptofan. Vstřebávání cukrů vede k vyplavení insulinu do krevního oběhu, který umožňuje transport rozvětvených AK do svalů (Gropper & Smith 2013).

Konzumace bílkovin naopak zvyšuje množství ostatních AK v krvi a zesiluje efekt kompetiční inhibice (Richard et al. 2009).

3.2.3.1 Možná zdravotní rizika při suplementaci tryptofanu

Na konci 80. let byla konzumace syntetického tryptofanu spojována s masivním výskytem eosifilního myalgického syndromu (EMS). Brzy po zaznamenání šíření choroby však byla identifikována příčina v podobě vadných produktů chemické továrny v Japonsku. Šlo o chybu v procesu výroby, nikoliv o vedlejší účinek spojený s užíváním tryptofanu jako doplňku stravy. Ve Spojených státech amerických však vedl tento incident k zákazu prodeje na více než deset let. V literatuře se upozornění na toto nebezpečí stále objevují, ačkoliv je volný prodej této látky v USA od roku 2001 opět povolen. Výskyt EMS v souvislosti s užíváním tryptofanu byl ojedinělý a už se neopakoval (Richard 2009).

Zvýšený příjem tryptofanu může mít přesto rizika. Některé z nich popsal Fernstrom v roce 2012. Reagoval na to, že se tryptofan začal hojně prodávat jako doplněk stravy podporující dobrou náladu a spánek. Negativní efekty lze sledovat od dávek nad 70 mg.kg⁻¹. Patří mezi ně třas, motání hlavy, nevolnost a ospalost. Ta nemusí být vnímána negativně, pokud je tryptofan brán k podpoře spánku.

Všechny tyto účinky jsou násobeny v kombinaci s AD, zejména SSRI. Kombinace farmakoterapie a tryptofanu může vyvolat serotoninový syndrom. V tomto stavu hladina serotoninu dosahuje toxických hodnot a může způsobit smrt. Ačkoliv významné vedlejší efekty konzumace tryptofanu jsou hlášeny výjimečně, jeho masivní užívání by zasluhovalo větší pozornost.

3.2.3.2 Tryptofan a depresivní stavy

Výzkum zkoumající roli tryptofanu v patogenezi deprese a jiných psychických chorob staví na faktu, že deriváty této AK jsou nezbytné pro správnou činnost CNS. Použité metody manipulují s dostupností tryptofanu pro organismus, nebo zasahují do jeho metabolismu.

Nejjednodušším způsobem je zavedení diety, která tryptofan neobsahuje. Efekt takovéto restrikce se dostaví až za delší dobu (cca 14 dní). Další výzkumnou metodou je ovlivnění přeměn této AK v těle.

Vznik 5-hydroxytryptofanu je závislý na činnosti tryptofan-hydroxylázy. Hydroxylace tryptofanu je zároveň hlavním regulačním místem syntézy serotoninu. Tento enzym je fyziologicky saturován pouze z poloviny a dostupné množství substrátu by tedy mělo mít pozorovatelný vliv na jeho činnost. K funkci tohoto enzymu je dále nezbytný dostatek kyslíku a tetrahydropterinu (Richard et al. 2009).

Jednu z prvních studií, která se zabývala účinky podávání izolovaného tryptofanu provedli v roce 1962 Smith & Prockop. Autoři se zabývali vlivem této AK na CNS. Experimentu se účastnili dvě ženy a pět mužů. Podmínkou účasti byl perfektní zdravotní stav. Tryptofan byl podáván orálně s ovocnou šťávou v různých dávkách.

U testovaných byly postupně aplikovány dávky 30/60/90 mg.kg⁻¹. Po aplikaci dávky nebyly z neurologického hlediska zjištěny výraznější změny. Napídací reflexy a naměřený encefalodiagram zůstaly v normě. Překvapující však pro badatele bylo, že u subjektů došlo k výrazným změnám chování. Někteří z testovaných popisovali pocity euforie, měly sklon nezastavitelně hovořit a vykazovali hyperaktivitu a problémy se soustředěním. Na základě této skromné studie autoři poukázali na to, že by tryptofan mohl najít využití v léčbě některých psychiatrických problémů.

Youngova dvojitě slepá studie z roku 1985 byla rozsáhlejší. Se svým týmem pozoroval, jak bude snížení příjmu tryptofanu působit na 36 zdravých mužů ve věku mezi 18–25 lety. Všichni byli bez zdravotních problémů a medikace. Experiment zkoumal, jakým způsobem bude na testované působit vyvolaný nedostatek tryptofanu.

Za tímto účelem byly podávány tři směsi AK. První z nich tryptofan neobsahovala (T-), další o něj byla naopak obohacena (T+) a poslední byla vyváženou směsí AK (B). Ve směsi B byly zachovány proporce jednotlivých AK tak, jako se vyskytují v běžné stravě. Směs byla účastníkům podávána formou nápoje po nočním lačnění.

K hodnocení nálady byly použity dvě objektivní metody. První z nich bylo vyplnění škály hodnotící úzkost, depresivní ladění a agresivitu (Multiple Affect Adjective Checklist – MAACL). Při druhé metodě jedinec prováděl korekturu textu a byl při tom rozptylován nahrávkami s různým obsahem. První nahrávka byla emočně neutrální, další dvě byly sestaveny tak, aby měly deprimující efekt (test dysforie).

Vedle toho byla všem účastníkům pokusu odebrána krev kvůli měření hladin vázaného a volného tryptofanu v krvi.

Z pokusu vyplynulo, že osoby, které na začátku pokusu dostaly T- směs, prožívaly lehkou depresi. To také korelovalo s nižší hladinou tryptofanu v krvi, s výsledky MAACL škály i testu dysforie. Jejich schopnost korigovat text byla výrazně nižší než u jedinců konzumujících B a T+ nápoj.

V rámci experimentu bylo všem účastníkům pokusu vynadáno za jejich počínání. Cílem bylo při následujícím MAACL testu vyhodnotit, jestli může zásobení tryptofanem ovlivnit psychickou odolnost. T- skupina snášela tuto psychickou zátěž nejhůře.

I přes jasné vyznění výsledků byli autoři opatrní při vyvozování závěrů. Především nedokázali identifikovat konkrétní mechanismus účinku (Young et al. 1985).

3.2.3.3 Suplementace tryptofanu u geriatrických pacientů

Jeden z tradičních arabských pokrmů je Talbina, kaše připravená z ječmene, medu a mléka. Tým výzkumníků ji podával seniorům v pečovatelském domě. Výzkumu se účastnilo 30 depresivních seniorů, kterým byla Talbina podávána jako doplněk k běžně podávané stravě. Podávaná kaše patřila mezi běžné komerční výrobky a pro lepší pochopení účinku byla provedena chemická analýza dvou dávek.

Studie byla prováděna dvakrát po třech týdnech a mezi oběma částmi byla sedmidenní přestávka. Psychický stav pacientů byl monitorován dotazníky. Šlo o geriatrickou škálu deprese (GDS-R), profil stavů nálady (POMS) a škálu deprese, úzkosti a stresu (DASS).

Pomocí antropometrických metod a analýzy potravin byla hodnocena výživa a obsah nutrientů odhadnut pomocí počítačového softwaru. Rozbor ukázal, že dieta byla vzhledem k doporučeným denním dávkám nedostačující zejména v množství folátu, riboflavinu a kalcia.

Pokusná skupina měla oproti té kontrolní výrazně snížené symptomy deprese. Jedním z důvodů mohlo být příznivé složení talbiny, která je bohatá na látky s možnými antidepressivními účinky. Pokrm obsahuje příznivý poměr tryptofanu k ostatním AK, což zvyšuje jeho dostupnost pro mozek. Zároveň jde o sladkou potravinu, což zvyšuje vyplavení insulinu. Vedle toho je ve 25 g kaše obsaženo 83,8 % denní dávky zinku pro muže. To představuje 120 % doporučené denní dávky pro ženy (Badrasawi et al. 2013).

Některé studie poukazují na to, že zinek může zmírňovat depresivní příznaky (Petrilli et al. 2017). Ačkoliv je zde také přítomen hořčík, není pro prokazatelný efekt přítomen v dostatečném množství.

Ze závěru studie vyplývá, že talbina by mohla být vhodným doplňkem stravy pro depresivní pacienty. Byl ovšem zkoumán pouze omezený počet subjektů a 70 % účastníků byli muži. Navíc byla zkoumána reakce pouze jedné věkové kategorie (Badrasawi et al. 2013).

3.2.3.4 Vliv tryptofanu na emoční ladění zdravých jedinců

V roce 2014 studovali Lindseth et al. vliv diety s různým množstvím tryptofanu na náladu 25 zdravých dobrovolníků. Za tímto účelem byly sestaveny dva jídelníčky. První obsahoval potraviny bohaté na tryptofan, jako mozzarella nebo dýňová semínka. Jídla byla sestavena tak, aby každý účastník snědl 10 mg.kg^{-1} tryptofanu denně. U druhého jídelníčku, který byl na tryptofan chudý, odpovídalo denní přijaté množství 5 mg.kg^{-1} . Toto množství zároveň odpovídá DDD v USA.

Po čtyři dny účastníci konzumovali pouze jídlo připravené výzkumným týmem. Po časovém úseku 14 dní byl tento proces zopakován. Cílem bylo, aby každý subjekt absolvoval oba dietní programy. K posouzení emočního ladění účastníků bylo použito několik testů. Šlo o Zungovu sebe posuzovací stupnici deprese a úzkosti a stupnici PANAS (Positive and Negative Affect Schedule), která hodnotí aktuální emoční ladění respondenta. Vedle toho byly také odebrány vzorky slin pro změření hladiny kortizolu.

Výsledky poukázaly na to, že skupina konzumující dietu bohatou na tryptofan byla méně podrážděná a odolnější vůči úzkosti. Oproti jiným studiím zde byl rozdíl v tom, že se podařilo efekt vyvolat u zdravých subjektů a při aplikaci tryptofanu v jeho přirozené podobě.

Předpoklad, že bude ve slinách účastníků naměřena nižší hladina kortizolu, se však nepotvrdil. Autoři poukazují na to, že by se tyto poznatky daly využít k úpravě stravovacího režimu v psychiatrických zařízeních a mohly by se také stát součástí doporučení ošetřujícího lékaře při ambulantní léčbě afektivních poruch.

3.2.3.5 Analýza studií zkoumajících účinky tryptofanu

Souhrn vědeckých poznatků analyzovali Ruhé et al. (2007). Nezkoumali ovšem jen uměle vyvolané stavy nedostatku tryptofanu, ale také fenylalaninu (tyrosinu). Na základě monoaminové teorie by totiž nedostatek DA, NA či AD měl vyvolat depresivní příznaky. Autoři zhodnotili výsledky studií z období mezi lety 1966–2006. Shromáždili studie, které zkoumaly nedostatek tryptofanu způsobený jeho vyloučením z potravy, nebo blokadí jeho metabolismu zastavením činnosti tryptofan hydroxylázy. Analyzovány byly studie zabývající se pouze depresivními pacienty a vyloučeny byly všechny ostatní afektivní poruchy a komorbidity.

Vyvolaný nedostatek tryptofanu měl různé projevy v závislosti na anamnéze pacienta. Kontrolní skupiny složené ze zdravých jedinců na vyvolaný nedostatek poklesem nálady nereagovaly. Pokud ke změně ladění došlo, šlo o jedince s anamnézou deprese v rodině.

U pacientů trpících depresí byla situace odlišná a odvíjela se od aktuálního stavu choroby. U osob léčených antidepresivou omezení příjmu prekurzorů monoaminů způsobilo relaps, ale pouze když byl ovlivněn neurotransmitter, na který cílilo užívané antidepresivum (relaps byl způsoben například vyloučením tryptofanu z diety pacienta na SSRI medikaci). Depresivní jedinci bez medikace na omezování příjmu jednotlivých AK nereagovali a jejich stav zůstal nezměněn.

Tento fenomén má dvojí vysvětlení. Jedním z nich je teorie, že pokles množství neurotransmiteru na synapsi ovlivňuje náladu jen do určité hladiny a další snižování už k dalším změnám prožívání nevede. Pravděpodobnější vysvětlení spočívá v tom, že množství monoaminů je pouze jeden z faktorů, který ovlivňuje emoční ladění. V jedné ze studií se dokonce den po vyloučení tryptofanu z potravy objevilo zlepšení nálady (Delgado et al. 1994).

Závěry autorů poukazují především na omezené znalosti etiologie nemoci. Z dat vyplývá, že narušení funkce monoaminových systémů je pouze jeden z faktorů, který přispívá k rozvoji onemocnění. Z tohoto důvodu zásahy v této oblasti přinášejí smíšené výsledky.

Limitujícím faktorem je také krátké trvání studií. V kratším časovém úseku lze sice postihnout změny koncentrací na synapsi, nelze však zhodnotit komplexnější biologické jevy, které by se projevíly při dlouhodobějším nedostatku. Situaci dále komplikuje mechanismus transportu prekurzorů monoaminů do mozku. Pokud totiž omezíme dietární příjem tryptofanu, uvolní se tak na společném transportéru místo pro ostatní AK a do mozku bude mimo jiné pronikat více tyrosinu a fenylalaninu. Obdobně je tomu i v opačném případě. Na to však v provedených studiích nebyl brán zřetel (Ruhé et al. 2007).

Výsledky studií sledujících omezený příjem tyrosinu komplikuje společná syntetická cesta dopaminu, noradrenalinu a adrenalinu. Remisi u pacientů léčených antidepresivou navíc nepůsobí změna hladiny neurotransmiterů v mozku, ale funkční změny na membránách neuronů (Baldessarini 1989; cit. podle Elhwuegi 2004).

Přes všechny nedostatky provedených studií autoři roli monoaminů ve vzniku deprese nevyklučují. Poruchu v syntéze jednotlivých látek považují ale jen za jeden z predispozičních faktorů. Na základě sesbíraných dat také vylučují korelaci mezi intenzitou depresivních symptomů a množstvím jednotlivých neurotransmiterů na synapsích (Ruhé et al. 2007).

3.2.4 Vitaminy skupiny B a methylační procesy

3.2.4.1 Folát

Jedna z prvních látek, jejíž deficiencie byla zkoumána v souvislosti s depresí, je kyselina listová (kyselina pteroylglutamová), vznikající vazbou pteridinu, p-aminobenzoátu a glutamátu. Tento ve vodě rozpustný vitamin (B₉) se vstřebává v jejunu. DDD představuje 400 µg pro obě pohlaví. Potřeba se zvyšuje v těhotenství, a proto je doporučována suplementace pro prevenci defektů neurální trubice u plodu. Z těla se vylučuje především močí, při velkých dávkách také stolicí (Finglas 1998). Zdrojem tohoto vitaminu jsou například luštěniny, arašídý a listová zelenina (Gropper & Smith 2013).

Aby mohl folát proniknout do enterocytu, musí proběhnout hydrolytické štěpení glutamátových zbytků enzymem glutamát karboxypeptidázou (Finglas 1998). Tento enzym potřebuje ke své funkci zinek a jeho nedostatek v potravě vede k poruše vstřebávání folátu (Gropper & Smith 2013).

Fyziologická hladina v plazmě se pohybuje v hodnotách 5–15 ng.ml⁻¹. Vitamin B₉ má v metabolismu výsadní postavení, protože ve formě tetrahydrofolátu (THF) slouží jako přenašeč a donor jednonuhlíkatých zbytků, čehož je využíváno v syntéze dalších molekul. Tyto zbytky je schopen přenášet v různém stádiu oxidace jako methyl, methylen, methenyl, formyl a formimin. Z hlediska patogeneze deprese je významná zejména účast THF na konverzi homocysteinu na methionin (Finglas 1998).

Hladina plazmatického homocysteinu při nedostatku folátu roste, protože nemůže probíhat jeho konverze na methionin (Pitkin et al. 1998). Metabolismus folátu je svázán s vitaminem B₁₂, a proto nedostatek obou vitaminů může mít podobné klinické projevy. Aby se mohl methyl-THF regenerovat, musí navázaný methylový zbytek odevzdat homocysteinu. V této reakci však jako koenzym slouží vitamin B₁₂. Protože THF je potřeba k syntéze DNA, má deficiencie obou vitaminů dopady na krvetvorbu, stejně jako k hromadění homocysteinu (Pitkin et al. 1998).

3.2.4.2 S-Adenosyl methionin (SAM)

Z hlediska deprese je folát nepostradatelný pro produkci monoaminů. Dává totiž vzniknout SAM, který je nutný pro jejich syntézu. Je také nezbytný pro tvorbu myelinové pochvy a membránových fosfolipidů (Parnetti et al. 1997; Gropper & Smith 2013).

Tvorba S-adenosylmethioninu probíhá vícero cestami. Pokud vzniká regenerací homocysteinu, je k tomu nutná přítomnost vitaminu B₁₂ (Alpert et al. 1997). Při poruše metabolismu homocysteinu může při jeho hromadění docházet k oxidaci, která vede ke vzniku kyseliny homocysteinové a sulfinové. Tyto látky se vylučují do moči pacientů s homocysteinémií. Zvýšené množství těchto látek se pak nalézá také v cerebrospinální tekutině. Význam kyseliny sulfinové a homocysteinové spočívá v tom, že patří mezi agonisty NMDA receptoru. Nerovnováha v jeho stimulaci přispívá k rozvoji deprese (Parnetti et al. 1997).

Předpokládá se, že se homocystein může na rozvoji deprese podílet také přímo svojí neurotoxicitou (Tolmunen et al. 2004).

Kyselina listová a SAM jsou nezbytné pro tvorbu tetrahydrobiopterinu, který se účastní tvorby katecholaminů (Alpert et al. 1997). Jejich nedostatek je jedním ze základů monoaminové teorie vzniku deprese (Coppen 1967). U depresivních pacientů s hyperhomocysteinomií a deficiencí folátu bylo oproti kontrolním skupinám pozorováno menší množství metabolitů monoaminů. Úbytek 3-methoxy-4-hydroxy-fenylglykolu (MHPG), 5-hydroxyindol octové kyseliny (5-HIAA) a kyseliny homovanilmandlové (HVA) v likvoru poukazuje na provázanost s methylačními procesy (Parnetti et al. 1997).

Význam methylace v patogenezi deprese potvrzují klinické studie. Jak objevili Bottiglieri et al. (1986), parenterální podávání SAM v množství 200 mg denně po dobu 14 dní zvýšilo obrát monoaminů v těle. Oproti skupině, které bylo podáváno placebo, měli tito pacienti v likvoru vyšší hladinu SAM a HVA. Na počátku experimentu mělo 31 % účastníků hladinu erytrocytárního folátu pod hranicí normy.

3.2.4.3 Kobalamin

Vitamin B₁₂ je tvořen tetrapyrrolovým jádrem s chelaticky navázaným kobaltem. Ke vstřebání z potravy je potřeba zdravá žaludeční sliznice produkující vnitřní faktor (glykoprotein). Tato molekula tvoří s kobalaminem komplex, který se vstřebává v ileu. V krvi je transportován ve vazbě na transkobalamin a dopraven do místa potřeby. Asi polovina vstřebeného kobalaminu se ukládá v játrech, kde za fyziologických podmínek tvoří zásobu postačující až na tři roky (Gropper & Smith 2013).

Doporučený denní příjem je 2,4 µg a dobrým zdrojem jsou játra. Podobně jako u folátu, potřeba kobalaminu roste v těhotenství. Hladina kolující v krvi by se měla pohybovat minimálně mezi 170-250 pg.ml⁻¹. Nebezpečí deficitu se zvyšuje u vegetariánů, protože v rostlinných produktech se tento vitamin nevyskytuje. Vedle žluči je vitamin B₁₂ vylučován močí, sekrety a odumřelým epitelem sliznic GIT (Pitkin et al. 1998).

Na rozdíl od folátu katalyzuje v organismu pouze dvě reakce. První je tvorba methioninu z homocysteinu a druhou syntéza sukcinylu – CoA z methylmalonylu-CoA (Gropper & Smith 2013).

Deficience má hematologické a neurologické projevy. Zasažením procesu krvetvorby vzniká perniciózní anémie. Z klinického obrazu je nemožné ji odlišit od anémie vyvolané nedostatkem kyseliny listové. Projevy nedostatku se na nervovém systému projevují až v 90 % případů perniciózní anémie. U jedné čtvrtiny postižených může jít o jediný projev deficience. Mezi některé z příznaků se řadí porucha soustředění, ztráta paměti, poruchy nálady a demence. Tyto symptomy se projevují většinou až po déletrvajícím nedostatku. Po určité době jsou změny v NS trvalé (Pitkin et al. 1998).

3.2.4.4 Deprese a deficience folátu

O kyselině listové se v souvislosti s depresivním onemocněním diskutuje několik dekád. Upozornil na ní například Herbert v roce 1961, když sám na sobě vyvolal depresivní symptomy vynecháním folátu z potravy. Duševní zdraví si pak navrátil jeho opětovným zařazením do jídelníčku (Alpert et al. 1997).

Badateli zabývající se tímto tématem byli Reynolds et al. v roce (1970). U 101 pacientů středního věku dlouhodobě trpících neléčenou depresí měřili hladiny folátu a kobalaminu. Získané výsledky porovnali se skóre Beckova inventáře, který pacienti vyplňovali několikrát týdně.

Vedle toho byly při přijetí a před propuštěním vyplňován Eynseckův osobnostní inventář a Mark – Nymanova škála temperamentu. Tyto metody dobře reflektují psychický stav subjektů. Byly také odebrány informace ohledně užívání medikace za posledních šest měsíců a kvality stravy. Ta byla hodnocena jako špatná, dostačující nebo dobrá.

U 22 pacientů byly při přijetí naměřeny nízké hladiny folátu (0-2,5 ng.ml⁻¹). Při použití Beckova inventáře dosahovala tato skupina také většího skóre. Dalších 15 pacientů potom mělo nízkou hladinu kobalaminu (méně než 200 pg.ml⁻¹). Čtyři pacienti trpěli nedostatkem obou vitaminů zároveň a v dotaznících monitorujících depresi dosahovali nejvíce bodů.

Autoři nenašli pojitko mezi užívanými léky nebo kvalitou diety u pacientů deficitních na folát. Naměřené hodnoty byly také nezávislé na pohlaví. Nápadný byl vysoký výskyt deficitu mezi psychiatrickými pacienty. Vysvětlovali si ho především úlohou folátu v syntéze katecholaminů a serotoninu. Závěrem byl návrh rutinního podávání kyseliny listové v kombinaci s antidepresivy pro zvýšení efektivity léčby.

Vztah hladiny folátu, kobalaminu a homocysteinu s depresivními symptomy zkoumali v roce 1997 také Fava et al. U 213 depresivních ambulantně léčených pacientů byly po osm týdnů sledovány hladiny folátu, kobalaminu a homocysteinu. V tuto dobu probíhala také léčba fluoxetinem. Stav pacientů byl monitorován každé dva týdny pomocí Hamiltonovy škály.

U 76 z nich byla zjištěna alespoň jedna abnormalita v hladině sledovaných metabolitů. Dvě abnormality byly odhaleny u 24 testovaných a sedm z nich mělo abnormální hladiny všech tří sledovaných látek. U 36 subjektů byly pozorovány nízké hladiny folátu a pět testovaných bylo deficitních. Vedle toho mělo 17 pacientů nízké hladiny kobalaminu v krvi a osm z nich bylo deficitních. Množství homocysteinu bylo zvýšeno u 23 z nich (13,2-16 $\mu\text{mol.l}^{-1}$) a 18 jedinců dosahoval vysokých hodnot (více než 16 $\mu\text{mol.l}^{-1}$).

Z analýzy dat vyplynulo, že nízká hladina folátu v krvi je typická pro melancholický subtyp deprese. Vedle toho bylo zjištěno, že pacienti trpící nedostatkem folátu mají více než dvojnásobnou šanci, že budou na léčbu fluoxetinem reagovat méně nebo vůbec. Spojitost s množstvím homocysteinu nebo kobalaminu v krvi nalezena nebyla. Autoři poukazují na to, že měření hladiny folátu v krvi by mohlo být vhodným doplňkovým vyšetřením u pacientů nereagujících na léčbu.

K podobným závěrům došla také metaanalýza provedená na Kansaské univerzitě. Prozkoumáno bylo 43 studií. Vědci se zabývali pouze studiemi porovnávacími depresivní pacienty s kontrolní skupinou. Hladina folátu byla určena ze séra, ze zásob v červených krvinkách nebo z diety. Sesbíraná data byla rozčleněna podle věkových skupin, aby byla potlačena heterogenita zpracovaných studií.

Analýza potvrdila předchozí nálezy, že depresivní jedinci trpí nedostatkem kyseliny listové. Tento nález nebyl závislý na věkové kategorii. Novým zjištěním bylo, že nedostatek folátu nekoreloval s jeho množstvím v červených krvinkách, ačkoliv byla tato hodnota považována za spolehlivou (Pitkin et al. 1998). To autoři vysvětlují tím, že ze 43 studií pouze

7 používalo k měření tuto metodu. Přesto je možné, že rozdíl v zásobení folátem nelze zachytit měřením zásob v erytrocytech.

V metaanalýze nebyl brán ohled na výskyt genu C677T TT pro enzym MTHFR, který je u nositelů spojen s vyšší potřebou kyseliny listové. Stejně tak nebyly obsaženy studie, které měřily hladinu folátu v likvoru, ve kterém lze naměřit abnormálně nízké hodnoty i přes adekvátní sérovou hladinu. Přestože nízké hodnoty kyseliny listové jsou opakujícím se nálezem, využití v klinice je obtížné a nálezy si odporují (Bender et al. 2017).

Bylo pozorováno, že zásoby folátu v těle pacienta mohou podmiňovat reakci na léčbu antidepressivy (Fava et al. 1997). Pro doplňkovou léčbu folátem hovoří také metaanalýza Zhenga et al. (2020). Naproti tomu o čtyři roky dříve provedený rozbor ukázal, že samotné podávání folátu nepřináší lepší výsledky než podávání placeba. Byl však sledován pozitivní vliv suplementace methylfolátu (Sarris et al. 2016).

Ačkoliv vztah folátu a deprese stále není zcela objasněn, považují ho Bender et al. (2017) za vhodný doplněk konvenční léčby, který lze užívat bez rizika.

Nízká hladina kyseliny listové je provázána hyperhomocysteinomií. Vyšší hladina homocysteinu by tedy měla být spojena s depresivními symptomy. Tento vztah zkoumali Tolmunen et al. (2004) na 871 mužích středního věku ve Finsku. Vedle odběru krve bylo také mapováno socioekonomické zázemí, pití alkoholu, kouření a BMI index. K posouzení deprese byla použita škála Human Population Depression Scale, jejíž výsledky korelují s Beckovým inventářem.

Hladina homocysteinu byla zvýšena u 36,7 % depresivních jedinců (nad 11,9 $\mu\text{mol.l}^{-1}$). Výskyt depresivních symptomů byl dvakrát tak častý u mužů, jejichž množství homocysteinu v krvi náleželo do horního tercilu. U těchto účastníků byl také častější výskyt ischemické choroby srdeční a snížené chuti k jídlu.

Ze studie provedené na stejném vzorku populace vyplynulo, že pouze 25 % subjektů dosáhlo doporučeného denního příjmu 300 μg kyseliny listové. Přes sledování příjmu kobalaminu však nebyl zachycen vztah mezi jeho obsahem v dietě a depresivními symptomy (Tolmunen et al. 2003).

3.2.4.5 Genetické predispozice k deficienci folátu

Zvláštním případem nedostatku kyseliny listové je geneticky podmíněné snížení aktivity enzymu 5,10-methylenetetrahydrofolát reduktázy (MTHFR). Důsledkem je menší množství 5-methyltetrahydrofolátu potřebného k obnovení methioninu z homocysteinu (Pitkin et al. 1998).

Záměna cytosinu (C) za thymin (T) v kódující sekvenci pro enzym MTHFR vede k záměně alaninu za valin. Následkem toho vzniká termolabilní forma enzymu, která vykazuje pouze 30 % aktivity divoké alely (Lewis et al. 2006). Z tohoto důvodu mají TT homozygoti vyšší hladiny homocysteinu než CC homozygoti. Hladina u heterozygotů se pak pohybuje v prostředních hodnotách (Frosst et al. 1995).

Lewis et al. (2006) provedli genetickou analýzu na 3478 ženách ve věku 60–79 let, aby prozkoumali spojení mezi aktivitou MTHFR a výskytem deprese. Provedli také metaanalýzu osmi studií zabývajících se tímto problémem. Účastnice byly vybrány náhodně

a byl u nich zjišťován socioekonomický status a BMI index. Zaznamenávána byla konzumace alkoholu, kouření a množství fyzické aktivity.

K posouzení výskytu deprese sloužily tři indikátory. Užívání antidepressiv, diagnóza deprese v minulosti a pozitivní nález v EQ-5D dotazníku.

V testovaném vzorku populace bylo 1565 (44,9 %) žen homozygotních pro alelu divokého typu (CC), 1520 (43,6 %) heterozygotních (CT) a 402 (11,5 %) homozygotních pro defektní alelu (TT). Z prevalence deprese bylo zjištěno, že TT homozygoti oproti CC homozygotům s 1,35krát vyšší šancí prodělali depresi.

Podobný výsledek přinesla metaanalýza osmi studií, kde pravděpodobnost výskytu depresivních symptomů vyšla 1,7krát vyšší.

Autoři však připouštějí, že nelze vyloučit reverzní kauzalitu. U depresivních pacientů je možné předpokládat horší sociální zázemí a stravovací návyky, alkoholismus nebo nedostatek pohybu.

Výskyt genotypu MTHFR C677T TT však vytváří predispozici pro zvýšenou potřebu kyseliny listové. V důsledku toho mají CC homozygoti až o $2,6 \mu\text{mol.l}^{-1}$ nižší hladinu homocysteinu v krvi než TT homozygoti (Brattstrom et al. 1998). Je prokázáno, že suplementací folátu je možné hladinu homocysteinu v krvi snížit až o jednu třetinu hodnoty naměřené před začátkem suplementace (H. L. T. Collaboration 1998). Kyselina listová může představovat jeden z geneticky podmíněných faktorů, který se podílí na vzniku deprese (Lewis et al. 2006).

3.2.4.6 Deprese a deficiencie kobalaminu

Smith (1960) popsal několik klinických případů perniciózní anémie. Byly zvláštní v tom, že nástup nemoci probíhal několik let a byl provázen neurologickými a depresivními symptomy. Změny nálady spojené s nedostatkem kobalaminu popisuje jako makrocytární šílenství. Obecným trendem v léčbě těchto pacientů bylo, že ke zlepšení psychózy došlo okamžitě po aplikaci dávky kobalaminu. To však nelze připsat změně v hematopoéze, protože k jejímu vzrůstu dochází až po několika týdnech.

Autor kladl důraz především na důsledné rozlišování mezi symptomy deprese a skleslosti, která doprovází jiné zdravotní problémy. Poukazuje na to, že u popisovaných případů došlo k degeneraci nervového systému a byly pozorovány změny na EEG. To je také jediným nástrojem, na který se může lékař spolehnout při diagnóze tohoto tzv. pre-makrocytárního stavu. Je ale třeba zmínit, že změna EEG nemusí být přítomna u všech pacientů trpících tímto deficitem.

Adams & Kubik (1994) popsali morfologické změny CNS u pacientů zemřelých s perniciózní anémií. Shodným nálezem byla degenerace míchy. Byly pozorovány nerovnoměrně rozptýlené léze v bílé hmotě a poškození mozku při perniciózní anémii vykazovalo specifický morfologický obraz.

Hypotézu, že deficit vitamínu B₁₂ je spojen s psychickým stavem, zkoumali Edwin et al. (1965). Prováděli měření jeho hladiny u 256 žen a 140 mužů přijatých do ústavu pro duševně choré mezi lety 1961–62. Všem pacientům se dostalo neurologického,

psychiatrického a fyzického vyšetření. Byly provedeny hematologické testy a měření hladiny kobalaminu.

Z přijatých jedinců mělo 61 (tj. 15,4 %) hladinu vitamínu B₁₂ pod hranicí normy (150 pg.ml⁻¹). Po zjištění deficitu byla nasazena terapie ve formě intramuskulárního podávání 200 µg kobalaminu obden. Zvláštní pozornost byla věnována 23 (tj. 5,8 %) pacientům s hladinou kobalaminu pod 100 pg.ml⁻¹. Patologický nález přineslo fyzické vyšetření u osmi jedinců.

Z psychiatrického hlediska nebyl klinický nález jednotný, nalezeny byly příznaky schizofrenie, paranoie i bipolární poruchy. Čtyři pacienti byli depresivní. Odpověď této skupiny na terapii byla různorodá, od žádného efektu až po úplný ústup duševní poruchy (Edwin et al. 1965).

Roli kobalaminu ilustruje i případ, který popsali Berry et al. (2003). Žena středního věku (vegetariánka) dlouhodobě trpěla psychickými a fyzickými problémy, jako je porušení motoriky. Roky převládající úzkost a únava přešly do klinické deprese a donutily pacientku vyhledat psychiatrickou pomoc. Po určení diagnózy byla nasazena léčba antidepresivy (Fluoxetin, Trifluoperazine) a v následujících šesti měsících došlo ke zlepšení symptomů. Po tomto období však došlo k relapsu a manifestaci deprese (suicidalita, anhedonie).

Při opětovném přijetí na psychiatrii u ní kromě lehce sníženého množství hemoglobinu a zpomalení činnosti na EEG nebyly nalezeny jiné tělesné příznaky. Tento stav trval tři týdny. V tomto období žena nebyla schopná souvislého hovoru a neorientovala se v prostoru ani čase. Po vyšetření krve byla navržena suplementace kobalaminem, protože se jeho hladina u pacientky pohybovala na spodní hranici normy (150 pg.ml⁻¹). Nedostatek byl napraven dlouhodobým orálním podáváním kobalaminu a intramuskulárními injekcemi.

Po čtyřech týdnech došlo k rapidnímu ústupu depresivních symptomů a ostatních příznaků. Ty pacientku trápily cca 14 let, dlouho před rozvinutím depresivní symptomatiky. Hladiny vitamínu B₁₂ a obraz na EEG se vrátily k normálu. Ačkoliv pacientka dlouhodobě trpěla nedostatkem, nejevila jeho klinické známky. Také u ní nebyly nalezeny příznaky perniciózní anémie a střední objem erytrocytů byl v normě.

3.2.4.7 Další studie deprese a methylačních procesů

Spojení metabolismu jednouhlíkatých zbytků a methylačních procesů je z hlediska deprese jedno z nejpodrobněji prozkoumaných témat. I autor monoaminové teorie deprese, Alec Coppen, se věnoval kyselině listové a kobalaminu. Už v roce 1986 upozorňoval, že intenzita symptomů deprese může mít své kořeny v nutričním nedostatku. Za klíčové označil zejména hladiny vitamínu C, B₆ a B₁₂. Neopomněl ani příjem tyrosinu a tryptofanu (Saleh & Coppen 1986). V roce 2006 pak v reakci na epidemiologické a klinické studie sledující methylační procesy doporučil jako podporu léčby deprese ústní podání 800 µg kyseliny listové a 1 mg kobalaminu denně (Coppen & Bolander-Gouaille 2005).

Tým badatelů z Texasu sledoval všechny činitele účastníci se methylačních procesů. U subjektů sledoval jejich výskyt v cerebrospinální tekutině a krvi. Naměřené hodnoty u 46 depresivních pacientů porovnával se dvěma kontrolními skupinami. Jedna sestávala z 18 zdravých jedinců a druhá z 20 dobrovolníků s onemocněními neurologické povahy.

U žádného z vyšetřených nebyla nalezena makrocytóza, která by poukazovala deficit kyseliny listové nebo vitamínu B₁₂. Přesto 14 z depresivních pacientů mělo nízké hladiny folátu v červených krvinkách (<150 µg.l⁻¹). U 24 z nich byla pozorována zvýšená hladina homocysteinu (>12,0 µmol.l⁻¹). Vyšší hladiny této látky byly také zachyceny v cerebrospinální tekutině. Celkové množství homocysteinu korelovalo s intenzitou depresivních symptomů měřených Hamiltonovu škálou.

Všichni depresivní pacienti měli nižší zásoby folátu, než členové obou kontrolních skupin. Vztah mezi folátem v červených krvinkách nebo v séru se však neprojevoval na Hamiltonově škále. Byla však nalezena negativní korelace mezi množstvím folátu v červených krvinkách a homocysteinem v krvi.

Nízké hladiny kobalaminu se prokázaly u čtyř depresivních pacientů (<160 pg.ml⁻¹). U třech z nich byla sledována zvýšená hladina homocysteinu. V žádné ze skupin nebyl sledován vztah mezi sérovými hladinami vitamínu B₁₂ a homocysteinomii.

Ve skupině depresivních pacientů byly oproti neurologické kontrolní skupině naměřeny nižší hladiny SAM v likvoru. Byly také naměřeny významně nižší hladiny konečných metabolitů monoaminů (5HIAA, HVA, MHPG), což poukazuje na jejich sníženou syntézu.

U 52 % depresivních pacientů byla zjištěna zvýšená hladina homocysteinu v krvi, což korelovalo s intenzitou depresivních symptomů. Autoři poukazují na fakt, že poruchu methylačních procesů nebylo možné zachytit běžným hematologickým vyšetřením (Bottiglieri 2000).

První metaanalýzu epidemiologických a klinických studií zkoumající folát a depresi provedli Gilbody et al. (2007). Nízké hladiny kyseliny listové byly typickým nálezem u depresivních pacientů. I přes otázku kauzálního vztahu doporučili autoři zapracovat tento poznatek do klinické praxe.

Hladina folátu, kobalaminu a vitamínu C byla sledována u seniorů starších 65 let také v Novém Mexiku. Bylo zjištěno, že nedostatek folátu se pojí se zhoršením kognitivních funkcí a depresí (Lindeman et al. 2015).

Klinické studie, které zkoumaly efekt suplementace na léčbu deprese analyzoval Sarris et al. (2016). Kromě methylfolátu byl prokázán také příznivý efekt vitamínu D, SAM a omega-3 kyselin (Sarris et al. 2016).

Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií zkoumajících efekt suplementace kyselinou listovou na léčbu deprese, schizofrenie a bipolární poruchy, byla provedena také v Číně. Bylo zjištěno, že denní podávání folátu v dávce 0,5– 30 mg denně zlepšuje léčebný efekt u deprese a bipolární poruchy (Zheng 2020).

3.2.5 Vliv způsobu stravování na výskyt deprese

Sledovat vliv výživy na rozvoj depresivních stavů je složitější než zkoumání vlivu jednotlivých nutrientů. Studie musí mít velký počet účastníků a zároveň trvat dostatečně dlouhou dobu. Sběr dat pomocí dotazníků je častým zdrojem chyb. Vedle vedení jídelníčku je na účastnících studie, aby posuzovali svoje depresivní symptomy. To se děje formou depresivních škál. Rozdíly v metodice se mohou projevit tím, jestli dotazníky účastníci vyplňují sami (self-reported), nebo se na diagnóze podílí odborník.

Takto prováděné studie jsou prováděny jako longitudinální nebo průřezové (Sánchez- Villegas & Martínéz-González 2013).

3.2.5.1 Středomořská dieta

Sánchez et al. (2009) pozorovali, jestli dodržování zásad středomořského stravování může ovlivnit výskyt deprese u sledovaného vzorku populace. Ze zveřejněných dat o duševním zdraví totiž vyplývá, že středomořské národy mají oproti zbytku Evropy nižší incidenci deprese a sebevražd (Birt et al. 2003; Kovess–Masfety et al. 2007).

Mezi roky 1999–2009 se na této kohortové studii podílelo 10 094 vysokoškolských studentů. Byla provedena ve Španělsku, kde lze očekávat dodržování zásad tohoto způsobu stravování. Na výzkumu se nemohli podílet lidé s diagnostikovanou depresí či s nasazenou antidepressivní léčbou.

Složky Středomořské stravy byly v této studii definovány následovně: a) vysoký podíl mononenasycených mastných kyselin (MUFA) k nasyceným MK (to odpovídá především zvýšené konzumaci olivového oleje); b) zvýšená konzumace ryb; c) zvýšená konzumace luštěnin; d) zvýšená konzumace obilovin; e) zvýšená konzumace ovoce a ořechů; f) omezená konzumace masných produktů; g) omezený příjem alkoholu; h) zvýšená konzumace zeleniny a i) omezená konzumace mléka a mléčných produktů.

V průběhu studie bylo zaznamenáno 480 případů deprese. V potaz se braly pouze případy diagnostikované lékařem. Zpracováním dat vyšlo najevo, že účastníci dodržující zásady Středomořské stravy měli o 30 % nižší riziko výskytu deprese. Při zvýšené konzumaci olivového oleje, luštěnin, ovoce a ořechů riziko výskytu této choroby klesalo. Pravidelná konzumace ryb u sledovaných subjektů snížila riziko výskytu deprese o 20 %.

Z epidemiologického hlediska je častý současný výskyt kardiovaskulárních chorob, metabolického syndromu a deprese u jednoho jedince. Studie provedená v Řecku ukázala, že fyzicky zdraví pacienti trpící depresí mají v krvi zvýšenou hladinu markerů spojených s rizikem výskytu kardiovaskulárních chorob. Jde o mediátory zánětu jako je CRP nebo IL-6. Stejně tak jsou zvýšeny hladiny fibrinogenu a riziko trombózy (Panagiatakos et al. 2004).

Středomořská dieta působí příznivě na zdraví srdce a cév. Snižuje hladinu cholesterolu, krevní tlak a množství CRP v krvi (Estruch et al. 2006). Zdraví mozkových cév je kritické, protože zdravé endotelové buňky vylučují BDNF

. To jen potvrzuje úzké spojení deprese a kardiovaskulárních onemocnění. Zachováním zdraví kardiovaskulárního systému může přispět ke snížení rizika deprese (Belmaker & Agam 2008). Středomořská strava je také bohatá na protizánětlivé komponenty, jako je PUFA z ryb a

MUFA z olivového oleje. Omega 3 MK působí protizánětlivě a zajišťují fluiditu buněčných membrán (Sánchez- Villegas et al. 2009).

Okamžitě po konzumaci vína a olivového oleje došlo u pozorovaných subjektů ke zlepšení funkce endotelu (Karatzi et al. 2008). Opominout nelze také fakt, že středomořská strava je bohatým zdrojem vitaminů skupiny B, především folátu a pyridoxinu. Ty se podílejí na methylačních procesech nezbytných pro tvorbu neurotransmiterů a likvidaci homocysteinu. Jeho zvýšená hladina v krvi je spojena s vyšším rizikem kardiovaskulárních chorob (Gropper & Smith 2013). Vedle toho působí neurotoxicky a může se přímo podílet na rozvoji deprese (Tolmunen et al. 2004).

Roli hrají zřejmě i flavonoidy a další fytochemikálie zastoupené v této dietě. Příjem všech těchto látek současně a jejich komplexní působení na organismus pravděpodobně představuje další ochranný faktor.

I přes vícero možných mechanismů autoři upozorňují na fakt, že ve hře mohou být další neznámé faktory. Ačkoliv sběr dat o každém účastníkovi byl masivní, nebylo možné pokrýt všechny oblasti. Vzhledem k tomu, že šlo o vysokoškolské studenty, nabízí se interpretace, že šlo o psychicky odolnější jedince, kteří dbají na správnou životosprávu a k antidepresivnímu efektu přispívají další složky jejich života. U 480 diagnostikovaných případů deprese také nebylo rozlišováno mezi jednotlivými subtypy onemocnění (Sánchez-Villegas et al. 2009).

3.2.5.2 Vliv diety na prevalenci deprese ve Velké Británii

Akbaraly et al. (2009) zvolili podobný přístup zkoumání. Porovnávali však dva způsoby stravování a jejich vliv na rozvoj deprese. K dispozici měli 3486 účastníků kohortové studie Whitehall II, která sbírá data o britských úřednících. Sběr informací probíhal mezi lety 1997- 2004.

Při vstupu do studie byli účastníci fyzicky vyšetřeni a proběhl sběr sociodemografických dat, zaznamenání zlovyků a údaje o fyzické aktivitě. Dále se vyplňovaly dotazníky ohledně diety. Podle četnosti a druhu konzumovaných potravin pak bylo možné rozdělit subjekty podle preference zdravých nebo zpracovaných potravin. Za plnohodnotnou stravu se v této studii považovala zelenina, ovoce, luštěniny a ryby. Naopak mezi potraviny nevhodné bylo řazeno maso, plnotučné mléčné výrobky, sladkosti, slazené cereálie a smažené výrobky.

Po pěti letech byly u účastníků zhodnoceny depresivní symptomy pomocí CES- D škály (The Center for Epidemiologic Studies – Depression scale). Výsledky poukazují na to, že zvýšená konzumace zdraví prospěšných potravin se pojí s nižším rizikem vzniku deprese. U typicky západního způsobu stravování bylo riziko vyšší.

Vědci předpokládali podobné mechanismy účinku jako Sánchez-Villegas et al. (2009). Zejména tedy zvýšený přísun vitaminů skupiny B a nenasycených mastných kyselin. Za nejpravděpodobnější však považují kumulativní efekt vícero faktorů.

I tato studie však měla své limity. Zkoumání byli pouze úředníci bílé rasy středního věku, jejichž životní styl nelze vztáhnout na celou britskou populaci. Asiaté a černoši museli být vynecháni kvůli příliš odlišným stravovacím zvyklostem. Nelze také vyloučit, že nižší incidence deprese byla způsobena celkově zdravějším životním stylem, kdy stravovací návyky

byly pouze jedním z faktorů. I přes pečlivé zpracovávání dat nelze úplně zanedbat vliv reverzní kauzality, totiž že depresivně nemocní mají tendenci k horšímu stravování než zdraví jedinci.

3.2.5.3 Vliv diety na výskyt deprese u adolescentů

Duševní onemocnění se často rozvíjí na počátku adolescence, v polovině případů ve 14 letech věku (Kessler et al. 2005). V kombinaci s rostoucími potřebami mladého organismu je proto výživa kritickým faktorem. Z tohoto důvodu se Jacka et al. (2010) soustředili na stravovací zvyklosti u adolescentů a jejich vliv na možný nástup depresivních symptomů.

Studie se účastnilo 7114 dospívajících ve věku 10–14 let. I zde bylo pomocí dotazníku hodnoceno, jestli se účastníci drží zásad zdravého stravování. Otázky zkoumaly oblasti: a) pravidelná snídane; b) konzumace alespoň jednoho nízkotučného mléčného výrobku denně; c) konzumace alespoň dvou porcí ovoce denně a d) konzumace alespoň čtyř porcí zeleniny denně.

Obdobným způsobem také účastníci poskytovali informace ohledně konzumace nezdravých potravin. Byla sledována: a) konzumace hamburgerů, hot dogů a párků; b) konzumace brambůrků a jiných slaných výrobků; c) konzumace sladkého pečiva; d) slazených nápojů; e) pití energy drinků a f) navštěvování fast foodu.

Výzkumníci zohlednili věk subjektů sběrem dat o jejich rodinách. Bylo zohledněno vzdělání a zaměstnání obou rodičů. Stejně tak se speciálním souborem otázek hodnotila kvalita rodinného zázemí. Mapován byl i životní styl adolescentů, množství jejich pohybové aktivity a případné zlozvyky jako je kouření nebo konzumace alkoholu.

Také výsledky této studie ukazují na protektivní charakter zdravé diety. Riziko deprese klesalo u subjektů tím více, čím zdravěji se stravovali. Při zpracovávání dat byl vyloučen vztah s jinými proměnnými, stejně tak reverzní kauzalita. I v tomto případě však vědci připouštějí, že nebylo v jejich silách postihnout všechny možné faktory.

Ačkoliv reverzní kauzalitu nepovažují za pravděpodobnou, těžko lze stravování dospívajícího oddělit od jeho domácího prostředí, které může významně přispět ke vzniku deprese a špatným stravovacím návykům. Samotný efekt stravy je pak obtížné posoudit. Nelze ani ignorovat vliv kolektivu spolužáků na formování stravovacích návyků. Výsledky také nejde vztáhnout na celou populaci. A konečně, opět zde vyvstává slabina dotazníků, které i přes pečlivé vypracování mohou opomenout některé složky diety, které respondent konzumuje ve zvýšené míře. Navíc se zde projevují specifické problémy spojené s testovanou věkovou skupinou, kdy existuje zvýšená pravděpodobnost, že adolescent bude odpovídat lživě, protože se stydí za svůj životní styl.

I v Číně pozorovali stravovací návyky dospívajících v souvislosti s rozvojem deprese, jejíž prevalence v této věkové skupině stále roste. Zkoumání diety považovali Weng et al. (2011) ve svém výzkumu za potřebný z hlediska prevence. Za jeden z faktorů považovali rozsáhlé kulturní proměny posledních let a s nimi související změny životního stylu.

Za tímto účelem sledovali stravovací návyky u 5003 studentů ve věkové skupině 11–16 let. Sběr dat proběhl podobně jako u australské studie a výsledky zde prezentované byly získány jednorázově v úvodu výzkumu.

Pomocí dotazníku byla zjištěna frekvence a povaha konzumovaných potravin. Ty se potom dále dělily na živočišné, tradiční a snack produkty. V dotazníku se snack produkty rozumělo sušené ovoce, slazené nápoje, čokoláda, sladkosti, mražené potraviny a jogurty. Mezi živočišné produkty se řadily vnitřnosti, červené maso, smažené maso, zpracované maso a veškeré ostatní čínské speciality. Jako tradiční a zdravá dieta byly vnímány ovesná kaše, čerstvé ovoce, zelenina a sójové mléko.

Další informace o účastnících byly získány antropometrickým měřením a dotazníky mapujícími rodinné zázemí. Přítomnost depresivních symptomů byla vyšetřována dětskou sebe posuzovací škálou deprese (Depression Self-rating Scale for Children-DSRS). Vedle deprese byla monitorována také úzkost. Za tímto účelem byla použita dětská škála úzkosti (Screen Scale for Child Anxiety Related Emotional Disorders-SCARED).

Ze statistické analýzy vyplynulo, že zvýšená konzumace snack produktů a masa je spojena s vyšším výskytem deprese. Byly zde zaznamenány pohlavní rozdíly, kdy ke zvýšené spotřebě snack výrobků tíhly spíše dívky, kdežto maso ve větší míře konzumovali chlapci. Opět se prokázalo, že zvýšená konzumace energeticky bohatých potravin chudých na živiny je spojena s vyšším rizikem duševních onemocnění.

Autoři dávají do souvislosti rostoucí prevalenci duševních chorob se zavedením západních stravovacích zvyklostí v Číně. Jako hlavní mechanismus působení diety na funkci mozku opět zvažují především nedostatek nutrientů. Upozorňují také na možnost, že na vině může být zvýšená konzumace trans nenasycených mastných kyselin, jak uvedli Sánchez– Villegas et al. v roce 2009.

3.2.5.4 Analýza studií zkoumajících vztah diety a deprese

Myšlenka, že k prevenci duševních onemocnění je klíčem zdravá strava, je velice atraktivní, ale metaanalýza 24 kohortových studií, kterou provedli Molendijk et al. (2018), nepřinesla jednoznačný závěr. Všechny shromážděné studie byly prospektivní a obsahovaly všechny věkové skupiny. Autoři pracovali se vzorci stravování označovaných za zdraví prospěšné a zdraví škodlivé. V tomto ohledu sledovali také inflamatorní účinek stravy. Stejně tak jednotlivé potraviny rozdělili na prospěšné, škodlivé a neutrální.

Zahrnuté depresivní symptomy musely odpovídat diagnóze deprese tak, jak ji definuje DSM-V. Vedle toho bylo také sledováno riziko vzniku deprese vzhledem k množství konzumované potravy (dose-response). Na závěr autoři statisticky určili, kolik účastníků by muselo změnit svoje stravovací návyky, aby se zabránilo jednomu případu deprese.

Rozbor potvrdil, že přísné dodržování zdravých způsobů stravování opravdu snižuje riziko depresivního onemocnění. V tomto smyslu byla zkoumána středomořská, vegetariánská nebo toskánská dieta. Potraviny, které měly nejvýznamnější efekt byly ryby a zelenina, ačkoliv se nepovedlo prokázat lineární vztah mezi dávkou a účinkem.

Získaná data ale ve zvoleném trendu nebyla konzistentní. Nepodařilo se prokázat, že vztah funguje i opačně, totiž že nekvalitní strava riziko deprese zvyšuje. Zároveň není jasné, jakým způsobem strava působí proti depresi. Existuje proto řada hypotéz, ať už jde o protizánětlivé působení či snížení reaktivních forem kyslíku. Další možnost pracuje

s předpokladem, že deprese úzce souvisí se zdravím kardiovaskulárního systému, což je potvrzeno i častým společným výskytem těchto onemocnění (Belmaker & Agam 2008).

Nejednoznačné výsledky autoři vysvětlují velkou heterogenitou analyzovaných studií. Největší rozdíly byly v tom, jakým způsobem výzkumníci zjišťovali stravovací návyky respondentů. Například, jestli byl dotazník vyplňován pouze na začátku studie, nebo několikrát v průběhu.

Stejně tak nebyl unifikovaný přístup k zachycení vypuknutí nemoci, kdy byla deprese diagnostikována dotazníkem, nebo se na její přítomnost usuzovalo podle reakce na léčbu antidepressivy. Také se nerozlišovalo mezi jednotlivými typy deprese (atypická, TRD aj.).

Ačkoliv provedená metaanalýza jistou souvislost našla, působení stravovacích návyků na vznik deprese je stále nezodpovězená otázka, která pracuje s celou řadou neznámých (Molendijk et al. 2018).

3.2.6 Další směry výzkumu

3.2.6.1 Gut-Brain Axis

V lidském střevě žije asi 10^{14} mikrobů. Jejich počet přesahuje množství somatických buněk. Druhové složení je kvantitativně i kvalitativně individuální a reflektuje způsob porodu, stravu, věk a psychický stav (Dinan et al. 2013). Přes druhovou pestrost dominují zástupci kmenů *Bacteroides* a *Firmicutes*. Tyto kmeny tvoří až tři čtvrtiny všech střevních bakterií (Carabbottia et al. 2015). Ve střevě se nachází také viry, prvoci, houby a zástupci domény *Archea* (Dinan et al. 2013).

Základním pilířem zkoumání vlivu mikrobioty na chování jsou pokusy s germ-free (GF) zvířaty. V jejich střevě neproběhla bakteriální kolonizace. Chování těchto zvířat je srovnáváno s běžnou populací. Je také možné pozorovat chování GF zvířat po kolonizaci konkrétním bakteriálním druhem (Cryan & O'Mahony 2011).

Oboustranné ovlivňování CNS a GIT se popisuje jako gut-brain axis. V oblasti GIT se nachází enterický nervový systém (ENS). Tato uskupení nervových buněk se podílí na řízení činnosti GIT a s CNS komunikuje aferentními a eferentními drahami autonomního nervového systému (Carabbottia et al. 2015). Komunikace obou systémů vedle nervů probíhá také endokrinní sekrecí a syntézou imunologických mediátorů (Cryan & O'Mahony 2011).

V článku z akademického žurnálu *Biological Psychiatry* zavedli Dinan et al. (2013) pojem psychobiotikum. Jde o mikroorganismus, který působí prospěšně na zdraví duševně nemocného. Děje se tak skrz syntézu biologicky aktivních molekul jako je GABA nebo serotonin. Jejich účinek v CNS je umožněn například díky bloudivému nervu.

Úzké propojení obou systémů ilustruje častý současný výskyt úzkostných stavů se zánětlivými onemocněními střev (Inflammable bowel disorder-IBD) a syndromem dráždivého tračníku (Irritable bowel syndrome – IBS) (Cryan & O'Mahony 2011). Stejně tak byla popsána středně silná vazba úzkostlivých stavů a obezity (Garipey et al. 2010).

Psychobiotika zvyšují hladinu protizánětlivého IL-10 a tlumí činnost HPA. Zajišťují nepropustnost střevní stěny proti lipopolysacharidům, které v krevním oběhu iniciují zánětlivou reakci. Děje se tak především prostřednictvím IL-6 a prostaglandinu-E2 (PGE2), jejichž prostřednictvím se aktivita HPA naopak zvyšuje (Dinan et al. 2013).

V pokusech na myších bylo demonstrováno, že osídlení střeva má přímý vliv na rozvoj a funkci HPA. Sudo et al. (2004) pozorovali, že GF zvířata reagovala na stresor v porovnání s kontrolní skupinou masivní sekrecí adrenokortikotropního hormonu a kortizolu. Stresovou reakci se podařilo zmírnit fekální transplantací od jedinců v kontrolní skupině. Obdobně působilo také podávání *B. infantis* jako probiotika. Vliv na potlačení stresové reakce u GF myší po podání *B. infantis* pozoroval také Desbonnet et al. (2010). V reakci na probiotikum také poklesla hladina mediátorů zánětu v krvi.

Sudo (2004) také pozoroval vliv osídlení střeva na rozvoj struktur v CNS. U GF myší byla proti kontrolní skupině pozorována snížená produkce BDNF. Expresie jednotky NR2A NMDA receptoru v kůře a hippocampu byla snížena. To vede k poruchám neurotransmise.

Jiným týmem podobně provedená studie však u GF živočichů zachytila zvýšenou produkci BDNF (Neufeld et al 2011). Odlišný nálezn lze vysvětlit pohlavím testovaných myší, kdy zvýšená produkce BDNF byla pozorována u GF samic (Dinan et al. 2013).

Danou problematikou se zabývalo i několik klinických studií. Byl zkoumán vliv podávání kombinace probiotik *Lactobacillus helveticus* a *Bifidobacterium longum* u zdravých jedinců. Zaslepená studie s kontrolní skupinou probíhala 30 dní. Nálada se posuzovala pomocí čtyř hodnotících dotazníků. Šlo o Hopkins Symptom Checklist-90 (HSCL-90), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Perceived Stress Scale (PSS) a Coping Checklist (CCL). Vedle toho byly denně měřeny hladiny kortizolu v moči.

Oproti kontrolní skupině užívající placebo vykazovala pokusná skupina na konci testu pozitivnější emoční ladění a nižší hladiny kortizolu v moči (Messaudi et al. 2011).

Pozitivní vliv podávaných probiotik na náladu vyplynul také z metaanalýzy zveřejněné v *Annals of General Psychiatry*. Deset provedených klinických studií prokázalo pozitivní vliv na emoční ladění. Lišily se však podávaným probiotikem a metodami hodnocení nálady. Přesto autoři v závěru poukazují na to, že hlubší poznání vztahu mezi mozkiem a střevní mikroflórou by mohlo vést k objevu alternativy ke klasické antidepresivní léčbě (Wallace & Milev 2017).

V České republice v současné době probíhá studie CleverAge Biota prováděná Národním ústavem duševního zdraví (NUDZ 2020).

3.2.6.2 Úloha zinku v patogenezi deprese

Zinek je obsažen v mase nebo mléčných výrobcích. Z potravy se vstřebává dobře, jeho příjem ale může být narušen ve stáří či při abúzu alkoholu. Nepříznivě na jeho vstřebávání působí některá léčiva, jako jsou steroidy. V těle je ve vazbě na proteiny koncentrován ve svalech a kostech. Množství volné frakce v krvi se pohybuje v rozmezí 9–17 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ (Petrilli et al. 2017).

V mozku se zinek vyskytuje nerovnoměrně. Nejvyšších koncentrací dosahuje v amygdale, hippocampu a mozkové kůře. Asi 15 % z tohoto množství se nalézá v glutamatergických neuronech označovaných jako zinc enriched neurons (ZEN) (Prakash et al. 2015).

Zinek hraje významnou úlohu ve fyziologii CNS. Deprese se v morfologii mozku projevuje zmenšením hippocampu, které souvisí s poklesem produkce BDNF (Petrilli et al. 2017).

Produkce BDNF závisí na dostatku zinku. Dokládají to provedené pokusy na hlodavcích, u kterých bylo po omezení příjmu zinku pozorováno zmenšení hippocampu. Došlo také ke zmenšení koncentrace zinku v této oblasti CNS a k poruchám neurogeneze (Suh et al. 2009).

Jedním z možných mechanismů účinku v patogenezi deprese může být interakce zinku s GPR39 receptorem, k němuž má zinek přirozenou afinitu. Ten je přítomen na neurálních a postsynaptických membránách. Zde reaguje na zinek vyplavený ze synaptických váčků (Hershinkel 2018). Expres tohoto receptoru na membránách neuronů je spojena s normální funkcí serotonergního systému (Doboszewska et al. 2017).

Hlodavci s inaktivovaným genem pro GPR39 vykazují nižší hladiny BDNF. V testech detekujících depresivní stavy u zvířat jako je forced swim test (FST) a tail suspension test (TST)

se u nich projevují depresivní příznaky. U pokusných zvířat byla v souvislosti GPR39 pozorována především zvýšená úzkost (Młyniec et al. 2014).

Zinek je také přirozeným antagonistou NMDA receptoru, který uzavírá vazbou na NR2A podjednotku (Sowa-Kučma et al. 2013). V inhibičních interneuronech zinek způsobuje vyplavení GABA. Ta jako inhibiční neurotransmitter snižuje výdej glutamátu do synaptické štěrbině a tím množství otevřených NMDA receptorů (Prakash et al. 2015).

NMDA receptor nacházející se v mozcích sebevrahů měl sníženou afinitu k zinku. Jeho celkové množství v hippocampu obětí však bylo v normě. Snížená schopnost vázat zinek byla kompenzována vyšší expresí NR2A podjednotky receptoru (Sowa-Kučma et al. 2013).

Z výzkumu provedeného na lidech vyplývá, že funkce NMDA receptoru a regulace zinku v těle reaguje na podání antidepresiv. V reakci na farmakoterapii kleslo množství NMDA receptorů a došlo k vyrovnání deficitní hladiny zinku v krvi. Hladina zinku se normalizovala bez použití suplementace (Siwek et al. 2010).

Regulace zinku v těle také reaguje na stres a zánět. Chronický stres může vést k poklesu množství zinku v organismu. Jeho nedostatek v oblasti hippocampu potom sám vede k aktivaci HPA a prohloubení vyvolaného stavu (Prakash et al. 2015). Produkované mediátory zánětu v této situaci aktivují enzym indolamin-2,3-dioxygenázu. Ta napadá tryptofan za vzniku kyseliny chinolinové, která je agonistou NMDA receptoru. Zároveň tak klesá množství tryptofanu dostupného pro tvorbu serotoninu (Prakash et al. 2015).

V patofyziologii duševních onemocnění tak působí zinek několika způsoby. Nabízí se jeho užití jako doplňku ke konvenční léčbě (Petrilli et al. 2017).

V roce 2009 byl úspěšně testován v klinické studii jako podpora imipraminu. Pacienti, kterým byl společně s antidepresivy podáván také zinek, dosahovali výrazně lepších skóre v depresivních škálách (Siwek et al. 2010).

4 Závěr

I přes tendenci vnímat mysl a tělo odděleně je zřejmé, že správná funkce mozku závisí na přísunu potřebných nutrientů. Stejně jako ostatní orgány i mozek trpí nedostatkem vitaminů a minerálních látek v potravě. Důsledky konkrétního deficitu jsou však vzhledem ke komplexním vztahům v rámci CNS hůře postihnutelné. Jen NMDA receptor můžeme z výživového hlediska ovlivnit několika způsoby a jeho porucha je pouze jedna z cest rozvoje deprese.

Výlučnost mozku je způsobena existencí HEB. Nutnost specifického transportu nutrientů do mozkové tkáně vytváří prostor pro tvorbu deficitu. Při nedostatečné expresi receptorů na HEB nebo při poruše jejich funkce se může v rámci nervové tkáně vytvořit nedostatek, který se nemusí klinicky projevit na tělesné úrovni. Mozku se tedy může dostávat nedostatečné výživy i při adekvátní dietě. To ukazují příklady s vitamínem C, tryptofanem, folátem či kobalaminem.

Nároky na výživu nervové tkáně rostou při chronickém stresu, kdy se metabolismus zintenzivňuje. To samozřejmě platí také při chorobných stavech, jak dokazují vyšetření pacientů v ústavech pro duševně choré. Současně platný systém doporučených denních dávek tedy nemusí splňovat kritéria pro správnou funkci mozku.

Opakujícím se trendem u popsaných nutrientů byl subklinický nedostatek. Někteří psychiatrickí pacienti se z hlediska hladiny sledované živiny v krvi pohybovali na spodní hranici normy (vitamin C, kyselina listová, pyridoxin, vitamin B₁₂, hořčík, zinek). Přes absenci typického klinického obrazu spojeného s nedostatkem konkrétního nutrientu (kurděje, chudokrevnost) nelze vyloučit, že na úrovni vysoce metabolicky aktivní mozkové tkáně může docházet k funkčním změnám.

Ukazuje se, že duševně nemocný může vedle užívání předepsané medikace profitovat také ze změny životosprávy. Je tomu tak už proto, že obezita a kardiovaskulární choroby se u pacientů často vyskytují spolu s depresí. Produkce BDNF se odvíjí od zdraví endotelu, který ho produkuje. Dieta, která chrání zdraví cév má tedy potenciál příznivě ovlivnit také depresivní symptomy.

Při provádění literárních rešerší vyšla najevo nutnost přesné diagnostiky depresivní poruchy. Etiologie nemoci je pestrá a úspěšnost léčby by se dala zvýšit vyloučením možných příčin. Vedle funkčních poruch v CNS (monoaminový systém, glutamatergní systém, systémový záněť) či nedostatku živin může jít také o projev choroby jiné orgánové soustavy (štítná žláza, pokles krevtvorby vlivem nedostatku železa aj.). To klade nároky na budoucí výzkum, který musí objasnit patologické procesy. Získané poznatky pak musí reflektovat lékařská praxe, což se v našem prostředí zatím neděje.

Pestrá etiologie nemoci vznáší také otazníky nad univerzálností získaných výsledků. I přes vybavenost depresivními škálami je někdy obtížné odlišit jednotlivé subtypy nemoci tak, jak jsou definovány v DSM nebo MKN. Přes správně provedenou metodiku není možné vyloučit zahrnutí pacientů s jinými duševními chorobami. To potom komplikuje rozhodnutí, v které situaci je indikováno podání určitého nutrientu.

Naprostá většina studií také pozoruje účinek deficitu jedné látky a po omezenou dobu. Aplikace jednoho nutrientu po dobu několika týdnů nemůže nahradit komplexní působení pestré stravy v průběhu života. Vzhledem k provázanosti funkcí mozku je pravděpodobné,

že při vychýlení fyziologických procesů bude pro návrat k normě potřeba delší působení většího množství faktorů.

Léčení deprese suplementací jedné látky se může zdát absurdním postupem. Je ale třeba pamatovat na to, že konvenční léčba postupuje stejně. Rozdíl spočívá v tom, že antidepresiva nejsou látky tělu vlastní a na rozdíl od vitamínů mají na organismus pacienta drastický dopad.

Při suplementaci jedním nutriem však vyvstávají otázky ohledně dávkování. Protože nejde o léčiva, je tato problematika málo prozkoumána. Ačkoliv tyto látky nepředstavují pro pacienty riziko pravděpodobně ani ve vyšších dávkách, může dojít k neočekávaným vedlejším účinkům třeba v případě výskytu komorbidit nebo neopatrném kombinování s antidepresivy (tryptofan).

V tomto ohledu je velice slibný výzkum v oblasti stravovacích návyků. Ačkoliv některé závěry jasně poukazují na pozitivní vliv kvalitní stravy na emoční ladění, ne všechny jsou tak jednoznačné. Tyto studie zároveň naráží na celou řadu metodologických překážek. Jednu z největších představuje reverzní kauzalita. Lze jen těžko vyloučit, že depresivní člověk bude méně dbát zásad zdravého stravování a v jeho jídelníčku budou hojněji zastoupeny snadno dostupné, ale výživově nevhodné potraviny. Vliv výživy jako zásadního faktoru v rozvoji depresivního onemocnění by byl při tomto úhlu pohledu zanedbatelný.

U některých zde prezentovaných studií může být vznesená námitka na jejich relevanci. Ať už z důvodu jejich stáří, nebo provedené metodiky. Prvotní studie z počátku 20. století byly použity především proto, aby doložily, že nutriční psychiatrie není novinkou posledních let. To je důležité, protože duševní choroby a jejich vztah k výživě není často znám ani odborné veřejnosti.

Každá z popisovaných živin se v některých případech ukázala jako účinná při léčbě deprese samostatně, nebo v kombinaci s antidepresivy. Podávané nutrienty mají z fyziologického hlediska zpravidla více možností, jak ovlivnit emoční ladění (zinek, vitamin C, kyselina listová, hořčík). Je proto těžké označit některý z nich za nejvýznamnější.

Vliv výživy na vznik deprese ukazuje také provázanost funkce CNS a ENS. Ačkoliv výzkum je v této oblasti na počátku, péče o střevní mikrobiotu je pro člověka významná nejen z pohledu duševního zdraví. Představa užití psychobiotik je lákavá, jeden bakteriální kmen však nikdy nemůže nahradit zdravé společenství mikroorganismů a jeho komplexní působení na hostitele. Z pokusů s izolovanými skupinami mikrobů ale vyplývá, že obyvatelé lidského střeva pravděpodobně ovlivňují i naše chování a náladu.

Ukázalo se, že výživa může hrát ve vzniku a léčbě deprese důležitou roli. V žádném případě ale nemohou dietologická opatření nahradit léčbu antidepresivy. Spojením obou přístupů však může výrazně stoupnout úspěšnost léčby a s ní kvalita života postižených. Abychom toho dosáhli, je třeba vedle studia patofyziologie choroby také vyvinout diagnostickou metodiku, která se stane součástí běžné lékařské praxe.

5 Literatura

- Abou-Saleh MT, Coppen A. 1986. Psychiatric progress. *Journal of Psychiatric Research*. **20**(2), 91-101. ISSN 00223956.
- Adams RD, KUBIK CHS. 1944. Subacute Degeneration of the Brain in Pernicious Anemia. *New England Journal of Medicine*. **231**(1), 1-9 ISSN 0028-4793.
- Akbaraly TN, Brunner EJ, Ferrie JE, Marmot MG, Kivimaki M, Singh-Manoux A. 2009. Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *British Journal of Psychiatry* **195**(5), 408-413. ISSN 0007-1250.
- Alpert, JE, Fava M. 1997. Nutrition and Depression: The Role of Folate. *Nutrition Reviews* **55**(5), 145-149. ISSN 00296643.
- APA Guideline For the Treatment of Depression: Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts, 2019. 750 First Street, NE, Washington, DC 20002-4242. Available from: <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf> (accessed 08 2020)
- Barragán-Rodríguez L, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. 2008. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial: a randomized, equivalent trial. *Magnesium research*. **21**(4), 218-223. ISSN 0953-1424.
- Beck AT. 1961. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*. **4**(6), 561-571. ISSN 0003-990X.
- Belmaker RH, Agam G. 2008. Major Depressive Disorder. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, **358**(1), 55-68. ISSN 0028-4793.
- Bender A, Hagan KE, Kingston N. 2017. The association of folate and depression: A meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*. **95**, 9-18. ISSN 00223956.
- Berk M, Williams LJ, Jacka FN. 2013. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*. **11**(1). ISSN 1741-7015.
- Berry N, Sagar R, Tripathi BM. 2003. Catatonia and other psychiatric symptoms with vitamin B 12 deficiency. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. **108**(2), 156-159. ISSN 0001690X.
- Berton O, Nestler EJ. 2006. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience*. **7**(2), 137-151. ISSN 1471-003X.
- Birt C, Bille-Brahe U, Cabecadas M. 2003. Suicide mortality in the European Union. *European Journal of Public Health*. **13**(2), 108-114. ISSN 1101-1262.

- Bottiglieri T, Carney MWP, Edeh J, Laundry M, Martin R, Reynolds EH, Thomas C, Toone BK. 1986. A Biochemical Study of Depressed Patients Receiving S-Adenosyl-L-Methionine (SAM). Totowa, NJ: Humana Press, s. 327-338. ISBN 978-1-4612-5012-8.
- Capuron L, Raison CL, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Miller AH. 2003. Association of Exaggerated HPA Axis Response to the Initial Injection of Interferon-Alpha With Development of Depression During Interferon-Alpha Therapy. *American Journal of Psychiatry*. **160**(7), 1342-1345. ISSN 0002-953X.
- Carabottia M, Scirocco A, Masellib MA, Severia C. 2015. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. **28**(1), 1-7.
- Carafoli E, 2005. Calcium - a universal carrier of biological signals. *FEBS Journal* **272**(5), 1073-1089. ISSN 1742464X.
- Carlsson A, Falck B, Hillarp NA. 1962. Cellular localization of brain monamines. *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum*. (56), 1-28.
- Carr A, Bozonet SM, Pullar JM, Vissers MCM. 2013. Mood improvement in young adult males following supplementation with gold kiwifruit, a high-vitamin C food. *Journal of Nutritional Science*. **2** ISSN 2048-6790.
- Coppen A. 1967. The Biochemistry of Affective Disorders. *British Journal of Psychiatry*. **113**(504), 1237-1264. ISSN 0007-1250.
- Cryan JF, O'Mahony SM. 2011. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. **23**(3), 187-192. *Natural Review Immunology*. ISSN 13501925.
- Badrasawi HH, Shahar SM, Manaf ZA. 2013. Effect of Talbinah food consumption on depressive symptoms among elderly individuals in long term care facilities, randomized clinical trial. *Clinical Interventions in Aging*. ISSN 1178-1998.
- Dantzer R. 2001. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications: mechanisms and implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Citeseer, **933**(1), 222-234. ISSN 0077-8923.
- Dantzer R. 2012. Depression and Inflammation: An Intricate Relationship. *Biological Psychiatry*. **71**(1), 4-5. ISSN 00063223.
- Delgado PL, Price LH, Miller HL, Salomon RM, Aghajanian GK, Heninger GR, Charney DS, 1994. Serotonin and the Neurobiology of Depression: Effects of Tryptophan Depletion in Drug-Free Depressed Patients: Effects of Tryptophan Depletion in Drug-Free Depressed Patients. *Archives of General Psychiatry*. **51**(11), 865-874. ISSN 0003-990X.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. 2013. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biological Psychiatry*. **74**(10), 720-726. ISSN 00063223.

- Doboszewska U, Wlaż P, Nowak G, Radziwoń-Zaleska M, Cui R, Młyniec K. 2017. Zinc in the Monoaminergic Theory of Depression: Its Relationship to Neural Plasticity. *Neural Plasticity*. **2017**, 1-18. ISSN 2090-5904.
- Duman RS. 2004. Role of Neurotrophic Factors in the Etiology and Treatment of Mood Disorders. *NeuroMolecular Medicine*. **5**(1), 011-026. ISSN 1535-1084.
- Eby GA Karen L, Eby KL. 2006. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Medical Hypotheses*. **67**(2), 362-370. ISSN 03069877.
- Eby GA, Eby KL, Murck H, Vink R, Nechifor M. 2011. Magnesium and major depression. *Magnesium in the Central Nervous System*. Adelaide: University of Adelaide Press, 313-332. ISBN 9780987073051.
- Eby GA, Eby KL. 2006. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Medical Hypotheses*. **67**(2), 362-370. ISSN 03069877.
- Edwin E, Holten K, Norum KR, Schrupf A, Skaug OE, 1965. Vitamin B₁₂ Hypovitaminosis in Mental Diseases. *Acta Medica Scandinavica*. **177**(6), 689-699. ISSN 00016101.
- Elhwuegi AS. 2004. Central monoamines and their role in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. **28**(3), 435-451. ISSN 02785846.
- Enya, Kanoh MY, Mune T. 2004. Depressive State and Paresthesia Dramatically Improved by Intravenous MgSO₄ in Gitelman's Syndrome. *Internal Medicine*. **43**(5), 410-414. ISSN 0918-2918.
- Eriksson Elias. 2000. Antidepressant drugs: does it matter if they inhibit the reuptake of noradrenaline or serotonin? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. **101**(s402), 12-17. ISSN 0001-690X.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D. 2006. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors. *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians, **145**(1), 1-11. ISSN 0003-4819.
- EUROSTAT. 2014. Available from:
<https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/bookmark/ff86812e-a417-4dce-be27-4fb2e6924b3b?lang=en> (accessed 04 2021)
- Fava M, Borus J, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T. 1997 Folate, vitamin B₁₂, and homocysteine in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Publishing, **154**(3), 426-428. ISSN 0002-953X.

- Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulo K, Donaldson C, Papadopoulos A, Cleare JA, 2009. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *Journal of Affective Disorders*. **116**(1-2), 4-11. ISSN 01650327.
- Fernstrom JD. 2012. Effects and Side Effects Associated with the Non-Nutritional Use of Tryptophan by Humans. *The Journal of Nutrition*. **142**(12), 2236S-2244S. ISSN 1541-6100.
- Frosst P, Blom HJ, Milos R. 1995. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics*. **10**(1), 111-113. ISSN 1061-4036.
- Garipey G, Nitka D, Schmitz N. 2010. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis: a systematic review and meta-analysis. *International journal of obesity*. Nature Publishing Group, **34**(3), 407-419. ISSN 1476-5497.
- Gautam M, Agrawal M, Gautam M, Sharma P, Gautam AS, Gautam S. 2012. Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian Journal of Psychiatry*. **54**(3) ISSN 0019-5545.
- Gilbody S, Lightfoot T, Sheldon T. 2007. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *Journal of Epidemiology & Community Health*. **61**(7), 631-637. ISSN 0143-005X.
- Gillespie CF, Nemeroff CB. 2005. Hypercortisolemia and Depression. *Psychosomatic Medicine* **67**, S26-S28. ISSN 0033-3174.
- Grases G, Pérez-Castelló JA, Sanchis P, Casero A, Perelló J, Isern B, Rigo E, Grases F. 2006. Anxiety and stress among science students. Study of calcium and magnesium alterations. *Magnesium research*. **19**(2), 102-106. ISSN 0953-1424.
- Gropper SS, Smith LJ. 2013. *Advanced Nutrition and Human Metabolism VI*. Wadsworth: Cengage Learning, 608 s. ISBN 978-1-133-10405-6.
- Gupta P, Tiwari S, Haria J. 2014. Relationship Between Depression and Vitamin C Status: A Study on Rural Patients From Western Uttar Pradesh in India. *International Journal of Scientific Study*. **1**(4), 37-39.
- Hamilton M. 1960. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. **23**(1), 56-62. ISSN 0022-3050.
- Hershinkel M. 2018. The Zinc Sensing Receptor, ZnR/GPR39, in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. **19**(2) ISSN 1422-0067.

- Hillhouse TM, Porter JH. 2015. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. **23**(1), 1-21. ISSN 1936-2293.
- Holeček M. 2016. *Regulace metabolismu základních živin u člověka*. Praha: Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-2976-6.
- Homocystein Lowering Trialists' Collaboration. 1998. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* **316**(7135), 894-898. ISSN 0959-8138. doi:10.1136/bmj.316.7135.894
- Horrobin, DF. 2002. Food, Micronutrients, and Psychiatry. *International Psychogeriatrics*. **14**(4), 331-334. ISSN 1041-6102.
- Humble M. 2000. Noradrenaline and serotonin reuptake inhibition as clinical principles: a review of antidepressant efficacy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. **101**(s402), 28-36. ISSN 0001-690X.
- Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference. 1997. *Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. National Academies Press (US). ISBN 0309063507.
- Jacka FN, Berk M. 2013. Depression, diet and exercise. *Medical Journal of Australia*. **199**(S6). ISSN 0025-729X.
- Jacka FN, Kremer PJ, Leslie ER, Berk M, Patton GC, Toumbourou JW, Williams JW. 2010. Associations Between Diet Quality and Depressed Mood in Adolescents: Results from the Australian Healthy Neighbourhoods Study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. **44**(5), 435-442. ISSN 0004-8674.
- Jacka FN, Overland S, Stewart R, Tell GS, Bjelland I, Mykletun A. 2009. Association Between Magnesium Intake and Depression and Anxiety in Community-Dwelling Adults: The Hordaland Health Study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. **43**(1), 45-52. ISSN 0004-8674.
- Jacka FN. 2017. Nutritional Psychiatry: Where to Next? *EBioMedicine*. **17**, 24-29. ISSN 23523964.
- Karatzis K, Papamichael C, Karatzis E, Papaioannou TG, Voidonikola PT, Vamvakou GD, Lekakis J, Zampelas A. 2008. Postprandial Improvement of Endothelial Function by Red Wine and Olive Oil Antioxidants: A Synergistic Effect of Components of the Mediterranean Diet: A Synergistic Effect of Components of the Mediterranean Diet. *Journal of the American College of Nutrition*. Taylor & Francis, **27**(4), 448-453. ISSN 0731-5724.

- Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. 2005. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Molecular Brain Research*. **136**(1), 29-37. ISSN 0169-328X.
- Keller MB, Hirschfeld RMA, Demyttenaere K, Baldwin DS. 2002. Optimizing outcomes in depression: focus on antidepressant compliance. *International Clinical Psychopharmacology*. **17**(6), 265-271. ISSN 0268-1315.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. 2005. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. **62**(6). ISSN 0003-990X.
- Kin DE, Mainous AG, Geesey ME, Woolson RF. 2005. Dietary Magnesium and C-reactive Protein Levels. *Journal of the American College of Nutrition*. **24**(3), 166-171. ISSN 0731-5724.
- Kloet DE, Ron E, Joëls M, Holsboer F. 2005. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*. **6**(6), 463-475. ISSN 1471-003X.
- Kovess-Masfety V, Alonso J, Brugha TS, Angermeyer MS, Haro JM, Sevilla-Dedieu C. 2007. Differences in Lifetime Use of Services for Mental Health Problems in Six European Countries. *Psychiatric Services*. **58**(2), 213-220. ISSN 1075-2730.
- Lakhan, Vieira KF, Vieira SE. 2008. Nutritional therapies for mental disorders. *Nutrition Journal*. **7**(1). ISSN 1475-2891.
- Lang UE, Borgwardt S. 2013. Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies. *Cellular Physiology and Biochemistry*. **31**(6), 761-777. ISSN 1421-9778.
- Laňková J, Jana Sibličková J. 2004. Deprese: doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře: 2004. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. Doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře. ISBN 80-903-5731-8.
- Lewis SJ, Lawlor DA, Smith GD, Araya R, Timpson N, Day INM, Ebrahim S. 2006. The thermolabile variant of MTHFR is associated with depression in the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. **11**(4), 352-360. ISSN 1359-4184.
- Li B, Jing LV, Wang W, Zhang D. 2016. Dietary magnesium and calcium intake and risk of depression in the general population: A meta-analysis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* **51**(3), 219-229. ISSN 0004-8674.

- Lindeman RD, Romero LJ, Koehler KM, Liang HC, Larue A, Baumgartner RN, Garry PJ, 2000. Serum Vitamin B 12, C and Folate Concentrations in the New Mexico Elder Health Survey: Correlations with Cognitive and Affective Functions. *Journal of the American College of Nutrition*. **19**(1), 68-76. ISSN 0731-5724.
- Lindseth G, Helland B, Caspers J. 2014. The Effects of Dietary Tryptophan on Affective Disorders. *Archives of Psychiatric Nursing*. **29**(2), 102-107. ISSN 08839417.
- Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S, Jia Y a Zhang XY. 2015. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. *PLOS ONE*. **10**(10). ISSN 1932-6203.
- Maes M, Yirmiya R, Noraberg J. 2009. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic Brain Disease*. **24**(1), 27-53. ISSN 0885-7490.
- Marsden WN. 2011. Stressor-induced NMDAR dysfunction as a unifying hypothesis for the aetiology, pathogenesis and comorbidity of clinical depression. *Medical Hypotheses*. **77**(4), 508-528. ISSN 03069877.
- Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. 2016 Magnesium intake and depression: the SUN cohort: the SUN cohort. *Magnesium Research*. **29**(3), 102. ISSN 0953-1424.
- Mayo Clinic. Depression (major depressive disorder). Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/diagnosis-treatment/drc-20356013> (accessed 10 2020).
- Messaoudi M, Lalonde R, Violle N. 2011. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*. **105**(5), 755-764. ISSN 0007-1145.
- Milner G. 1963. Ascorbic Acid in Chronic Psychiatric Patients —A Controlled Trial. *British Journal of Psychiatry*. **109**(459), 294-299. ISSN 0007-1250.
- MKN-10: 10. revize mezinárodní klasifikace nemocí, 2020. MKN-10. Available from: <https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/F30-F39> (accessed 08 2020).
- Młyniec K, Budziszewska B, Holst B, Ostachowicz B, Nowak G. 2015. GPR39 (Zinc Receptor) Knockout Mice Exhibit Depression-Like Behavior and CREB/BDNF Down-Regulation in the Hippocampus. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. **18**(3). ISSN 1469-5111.
- Młyniec K, Gawel M, Doboszevska U, Starowicz G, Pytka K, Davies CL, Budziszewska B. 2015. Essential elements in depression and anxiety. Part II. *Pharmacological Reports*. **67**(2), 187-194. ISSN 17341140.

- Molendijk M, Molero P, Ortuño Sánchez-Pedreño F, Van Der Does W, Angel Martínez-González M. 2018. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Journal of Affective Disorders*. **226**, 346-354. ISSN 01650327.
- Moroni F. 1999. Tryptophan metabolism and brain function: focus on kynurenine and other indole metabolites. *European Journal of Pharmacology*. **375**(1-3), 87-100. ISSN 00142999.
- Murck H. 2002. Magnesium and Affective Disorders. *Nutritional Neuroscience*. **5**(6), 375-389. ISSN 1028-415X.
- Murray CJL, Lopez AD. 1996. THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard School Of Public Health. ISBN 0-9655466-0-8.
- Naidu KA. 2003. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutrition Journal*. **2**(1). ISSN 1475-2891.
- Nestler EJ, Barrot M, Dileone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. 2002. Neurobiology of Depression. *Neuron*. **34**(1), 13-25. ISSN 08966273.
- Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. 2011. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology & Motility*. **23**(3), 255-e119. ISSN 13501925.
- Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, Fava M, Warden D, Wisniewski SR, Miyahara S, Rush AJ. 2010. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report. *Psychological Medicine*. **40**(1), 41-50. ISSN 0033-2917.
- Nowak G, Szewczyk B, Sadlik K, Piekoszewski W, Trela F, Florek E, Pilc A. 2003. Reduced potency of zinc to interact with NMDA receptors in hippocampal tissue of suicide victims. *Polish journal of pharmacology*. **55**(3), 455-460. ISSN 1230-6002.
- Nowak G. 2001. Does interaction between zinc and glutamate system play a significant role in the mechanism of antidepressant action? *Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research*. **58**(1). ISSN 0001-6837.
- NUDZ. 2020. Ovlivňují probiotika paměť a náladu? Pomozte nám to zjistit!. Available from: <https://www.nudz.cz/ovlivnuji-probiotika-pamet-a-naladu-pomozte-nam-to-zjistit/> (accessed 06 2020).

- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Tsetsekou E, Papageorgiou C, Christodoulou G, Stefanadis C. 2004. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *European Heart Journal*. **25**(6), 492-499. ISSN 0195-668X.
- Parnetti L, Bottiglieri T, Lowenthal D. 1997. Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases. *Aging Clinical and Experimental Research*. **9**(4), 241-257. ISSN 1594-0667.
- Pauling L. 1968. Orthomolecular Psychiatry: Varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease. *Science*. **160**(3825), 265-271. ISSN 0036-8075.
- Petrilli MA, Kranz TM, Kleinhaus K, Joe P, Getz M, Ohnson P, Chao MV, Malaspina D. 2017. The Emerging Role for Zinc in Depression and Psychosis. *Frontiers in Pharmacology*. **8**. ISSN 1663-9812.
- Pitkin RM, Allen LH, Bailey LB, Bernfield M. 1998. Dietary Reference Intakes for Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, Pantothenic acid, biotin and choline. Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Washington, DC.
- Pollak Y, Yirmiya R. 2002. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for depression due to a general medical condition, immunotherapy and antidepressive treatment. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. **5**(4), 389-399. ISSN 14611457.
- Prakash A, Bharti K, Majeed ABA. 2015. Zinc: indications in brain disorders. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. **29**(2), 131-149. ISSN 07673981.
- Psychiatrická společnost ČLS JEP a Česká psychiatrická společnost o. s.. 2010. Doporučené postupy psychiatrické péče IV. IV. Psychiatrická společnost ČLS JEP; Česká psychiatrická společnost o. s. ISBN 978-80-260-5792-5.
- Reynolds EH, Preece JM, Bailey J, Coppen A. 1970. Folate Deficiency in Depressive Illness. *British Journal of Psychiatry*. **117**(538), 287-292. ISSN 0007-1250.
- Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM. 2009. L -Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications. *International Journal of Tryptophan Research*. **2**. ISSN 1178-6469.
- Rucklidge JJ, Kaplan BJ. 2014. Broad-spectrum micronutrient formulas for the treatment of psychiatric symptoms: a systematic review. *Expert Review of Neurotherapeutics* . **13**(1), 49-73. ISSN 1473-7175.

- Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. 2007. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular Psychiatry*. **12**(4), 331-359. ISSN 1359-4184.
- Sainio EL, Pulkki K, Young SN. 1996. L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects. *Amino Acids*. **10**(1), 21-47. ISSN 0939-4451.
- Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Majem LS, Martínez-González MA. 2009. Association of the Mediterranean Dietary Pattern With the Incidence of Depression. *Archives of General Psychiatry*. **66**(10). ISSN 0003-990X.
- Sanchez-Villegas A, Martínez-González MA. 2013. Diet, a new target to prevent depression? *BMC Medicine*. **11**(1). ISSN 1741-7015.
- Sánchez-Villegas A, Verberne L, De Irala J, Ruíz-Canela M, Toledo E, Serra-Majem L, Martínez-González MA, Brennan L. 2011. Dietary Fat Intake and the Risk of Depression: The SUN Project. *PLoS ONE*. **6**(1). ISSN 1932-6203.
- Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN. 2015. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *The Lancet Psychiatry*. **2**(3), 271-274. ISSN 22150366.
- Sarris J, Murphy J, Mischoulon M, Papakostas GI, Fava M, Berk M, NG CH. 2016. Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *American Journal of Psychiatry*. **173**(6), 575-587. ISSN 0002-953X.
- Sathyanarayana R, Asha MR, Ramesh BN, Jagannatha RKS. 2008. Understanding nutrition, depression and mental illnesses. *Indian Journal of Psychiatry*. **50**(2). ISSN 0019-5545.
- Schildkraut JJ. 1965. The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders: A Review of Supporting Evidence. *American Journal of Psychiatry*. **122**(5), 509-522. ISSN 0002-953X.
- Siwek M, Dudek D, Schlegel-Zawadzka M. 2010. Serum zinc level in depressed patients during zinc supplementation of imipramine treatment. *Journal of Affective Disorders*. **126**(3). ISSN 01650327.
- Smith ADM. 1960. Megaloblastic Madness. *British Medical Journal*. **2**(5216), 1840-1845. ISSN 0959-8138.
- Smith RS. 1991. The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses*. **35**(4), 298-306. ISSN 03069877.
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. 2004. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *The Journal of Physiology*. **558**(1), 263-275. ISSN 00223751.

- Suh SW, Won SJ, Hamby AM. 2009. Decreased Brain Zinc Availability Reduces Hippocampal Neurogenesis in Mice and Rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. **29**(9), 1579-1588. ISSN 0271-678X.
- Sydenstricker VP, Cleckley HM. 1941. The Effect of Nicotinic Acid in Stupor, Lethargy and various other Psychiatric Disorders. *American Journal of Psychiatry*. **98**(1), 83-92. ISSN 0002-953X.
- Szopa A, Serefko E, Poleszak E. 2016. Magnesium and depression. *Magnes Res*. **3**(29), 112-119.
- Tarleton EK, Littenberg B. 2015. Magnesium Intake and Depression in Adults. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. **28**(2), 249-256. ISSN 1557-2625.
- Taylor MW, Feng G. 1991. Relationship between interferon- γ , indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *The FASEB Journal*. **5**(11), 2516-2522. ISSN 0892-6638.
- Tolmunen T, Hintikka J, Voutilainen S. 2004. Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men: a population study: a population study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. **80**(6), 1574-1578. ISSN 0002-9165.
- Tolmunen T, Voutilainen S, Hintikka J, Rissanen T, Tanskanen A, Viinamäki H, Kaplan GA, Salonen JT. 2003. Dietary Folate and Depressive Symptoms Are Associated in Middle-Aged Finnish Men. *The Journal of Nutrition*. **133**(10), 3233-3236. ISSN 0022-3166.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR. 2006. Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. *American Journal of Psychiatry*. **163**(1), 28-40. ISSN 0002-953X.
- Vormann J. 2003. Magnesium: nutrition and metabolism. *Molecular Aspects of Medicine*. **24**(1-3), 27-37. ISSN 00982997.
- Wallace CJK, Milev R. 2017. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of General Psychiatry*. **16**(1). ISSN 1744-859X.
- Weng TT, Hao JH, Qian QW, Cao H, Fu JL, Sun Y, Huang L, Tao FB. 2011. Is there any relationship between dietary patterns and depression and anxiety in Chinese adolescents? *Public Health Nutrition*. **15**(4), 673-682. ISSN 1368-9800.
- Weston PG. 1922. Magnesium as a sedative. *American Journal of Psychiatry*. *Am Psychiatric Assoc*, **78**(4), 637-638. ISSN 0002-953X.
- WHO. 2008. *The Global Burden of Disease 2004 Update 2008*. Switzerland: ISBN 978 92 4 156371 0.

WHO. Depression. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression> (accessed 08 2020).

Zheng W, Li W, Qi H. 2020. Adjunctive folate for major mental disorders: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. **267**, 123-130. ISSN 01650327.

Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. 2013. Inflammation and Depression. *Behavioral Neurobiology of Depression and its Treatment*. 135-151. ISBN 978-3-642-35425-0.