



INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN

# Medelhavskostintervention minskar graden av depression hos vuxna

En systematisk översikt

**Jacob Wlodarski, Ted Stagfeldt och Madelene Lööv**

---

Examensarbete:	15 hp
Program och/eller kurs:	Dietistprogrammet, Självständigt arbete i klinisk nutrition
Nivå:	Grundnivå
Termin/år:	VT 2023
Handledare:	Therese Karlsson
Examinator:	Anna Winkvist
Examinationsdatum	2023-05-24



# Sammanfattning

Titel	Medelhavskostinterventionen minskar graden av depression – en systematisk översikt
Författare	Jacob Wlodarski, Ted Stagfeldt och Madelene Lööw
Handledare:	Therese Karlsson
Examinator:	Anna Winkvist
Typ av arbete	Självständigt arbete i klinisk nutrition (15 hp)
Examinationsdatum	2023-05-24
Nyckelord:	Medelhavskost, Depression, Mental hälsa

- 
- Syfte:** Syftet med denna systematiska översikt var att undersöka medelhavskostens påverkan på grad av depression hos vuxna personer med depression.
- Metod:** Sökningar utfördes i databaserna PubMed och Scopus under mars 2023. Inklusionskriterier var randomiserade kontrollerade studier, vuxna  $\geq 18$  år med diagnostiserad depression enligt självskattningsformulär eller medicinskt utlåtande. Utfallsmåttet var grad av depressionssymtom mätt med skalorna MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale), BDI-II (Beck Depression Inventory II) eller DASS-21 (Depression Anxiety Stress Scale). Artiklar som inkluderat fler interventioner i sina studier än kostintervention eller artiklar som ej var skrivna på engelska exkluderades. De studier som mötte kriterierna inkluderades och kvalitetsgranskades enligt SBU:s (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) granskningsmall ”Bedömning av randomiserade studier – effekt av att tilldelas intervention”. Den sammanvägda tillförlitligheten för studiernas resultat bedömdes enligt GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation).
- Resultat:** Litteratursökningen resulterade i 169 unika träffar. Artiklar som lästes i fulltext var 18 st varav tre artiklar inkluderades i denna systematiska översikt. Risken för bias var måttlig i två utav studierna och hög i tredje studien. Resultatet var samstämmigt mellan studierna som visade att medelhavskost kan påverka graden av depressionssymtom hos deprimerade vuxna  $\geq 18$  år. Minskning i grad av depressionssymptom i interventionen jämfört med kontrollen resulterade enligt följande: HELFIMED  $-43,6\%$ , SMILES  $-62,8\%$  och AMMEND  $-69,9\%$ .
- Slutsats:** Medelhavskost kan minska graden av depressionssymtom. Det vetenskapliga underlaget visade *Måttlig tillförlitlighet* (+++).

# Abstract

Title: Mediterranean diet intervention can reduce degree of depression – a systematic review  
Author: Jacob Wlodarski, Ted Stagfeldt and Madelene Lööw  
Supervisor: Therese Karlsson  
Examiner: Anna Winkvist  
Type of thesis: Bachelor's Thesis in Clinical Nutrition (15 hp)  
Date: 2023-05-24  
Key words: Mediterranean Diet, Depression, Mental health

---

**Aim:** The purpose of this systematic review was to investigate the impact of the Mediterranean diet on the degree of depression in adults with depression.

**Methods:** Searches were conducted in the databases PubMed and Scopus in March 2023. The intervention was a Mediterranean diet and the control group received social treatment in means of social discussions and group sessions. Inclusion criteria were randomized controlled trials, adults  $\geq 18$  years with diagnosed depression according to self-report questionnaires or medical opinion. The outcome measure was degree of depression symptoms measured with the scales MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale), BDI-II (Beck Depression Inventory II) or DASS-21 (Depression Anxiety Stress Scale). Articles that included more interventions in their studies than dietary intervention or articles that were not written in English were excluded.

The studies that met the criteria were included and quality reviewed according to SBU's (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) template "Bedömning av randomiserade studier – effekt av att tilldelas intervention". The quality of evidence regarding the results of the studies was assessed according to GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation).

**Results:** The literature search gave 169 results. Articles that were read in full text were 18 of which three articles were included in this systematic review. Two of the studies had moderate risk of bias and the third study had high risk. The results were consistent between the studies showing that a Mediterranean diet can affect the degree of depression symptoms in depressed adults  $\geq 18$  years. Reduction in the degree of depression symptoms in the intervention compared to the control resulted as follows: HELFIMED  $-43.6\%$ , SMILES  $-62.8\%$  and AMMEND  $-69.9\%$ .

**Conclusion:** Mediterranean diet can reduce the degree of depression symptoms. The quality of evidence showed *Moderate certainty* (+++).



## Förkortningar

**AMMEND** = “A Mediterranean diet in MEN with depression”

**BDI-II** = Beck Depression Inventory II

**BDNF** = Brain Derived Neurotropic Factor

**DHA** = Dokosahexaensyra

**DSM-IV** = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**EPA** = Eikosapentaensyra

**GRADE** = Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation

**HELFIMED** = “Healthy Eating for LiFe with a MEDiterranean-style diet”

**MADRS** = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

**MD** = Mediterranean diet/Medelhavskost

**MDD** = Major Depressive Disorder

**MeSH** = Medical Subject Heading

**NNR** = Nordiska Näringsrekommendationer

**RCT** = Randomiserad kontrollerad studie

**PICOTSS** = Population, Intervention, Kontroll och Utfall, Tidsperiod, Miljö, Studiedesign

**PREDIMED** = Prevention with Mediterranean diet

**SBU** = Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

**SMILES** = “Supporting the Modification of lifestyle In Lowered Emotional States”

**UPL** = Ultra processade livsmedel

**WHO** = Världshälsoorganisationen

## Ordförklaringar

**Intention to Treat** = Innebär att alla studiedeltagare som randomiserats inkluderas i resultatet, även de som frångått studieprotokollet eller ej fullföljt studien.

**ModiMedDiet Score** = Skala som mäter följsamhet till medelhavskost.

**MEDAS** = Mediterranean Diet Adherence Score. Skala som mäter följsamhet till medelhavskost.

**Svensk Mesh** = Medicinska sökord som kan användas vid sökning i databaser.

**Snowballing** = Att samla in referenser från en relevant artikels referenslista.

**Befriending** = Professionellt samtalsstöd och tekniker vid behandling av mental ohälsa

# Innehållsförteckning

## Contents

Sammanfattning .....	3
Abstract .....	4
Förkortningar.....	6
Ordförklaringar.....	6
Innehållsförteckning .....	7
Introduktion .....	9
Depression .....	9
Medelhavskost (MD).....	9
Kost och hälsa.....	10
Kost och mental hälsa .....	10
Specifika näringsämnes påverkan .....	10
Kost och fysisk hälsa .....	10
Tidigare studier.....	11
Skalor för att mäta grad av depression .....	11
DASS-21 .....	11
BDI-II.....	11
MADRS .....	11
Problemformulering.....	11
Syfte och frågeställning .....	12
Syfte .....	12
Frågeställning.....	12
Metod .....	13
Kriterier för inkluderade artiklar .....	13
Datainsamling .....	13
Databearbetning.....	14
Granskning av studiekvalitet .....	14
Granskning av evidens.....	14
Resultat.....	15
Resultat från sökningar och identifiering av artiklar .....	15
Figur 1. Flödesschema .....	15
Parletta et al. 2016. Australien (55).....	15

Studiedesign .....	16
Resultat .....	17
Risk för bias .....	17
Jacka et al. 2017. Australien (54) .....	18
Studiedesign .....	18
Resultat .....	19
Risk för bias .....	19
Bayes et al. 2022. Australien (56) .....	20
Studiedesign .....	20
Resultat .....	21
Risk för bias .....	21
Sammanvägt resultat av studierna .....	21
Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet .....	22
Diskussion .....	24
Resultatdiskussion .....	24
Kontrollgrupperna .....	24
Kost och depression .....	25
Livsstil och depression .....	25
Olika medelhavskoster .....	25
Styrkor .....	26
Svagheter .....	26
Metoddiskussion .....	27
Sökningen .....	27
Inklusionskriterier .....	28
Hållbarhet .....	28
Jämlik hälsa och mänskliga rättigheter .....	29
Slutsats .....	29
Referenser .....	30
Bilaga 1. Sökstrategi .....	34

# Introduktion

## Depression

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) är en manual för kliniker som fastställer psykiatriska diagnoser där depression ingår. Denna sjukdom, även kallat MDD (Major depressive disorder) är en diagnos vars symtom kännetecknas av stämningsläge, sömnproblem, trötthet, saknad av energi, viktuppgång, aptitförlust och tankar kring döden (1). Depression är en diagnos som ökat under de senaste åren, både i Sverige (2) och globalt (3). Antalet rapporterade fall/100 000 globalt har estimerad ökning på 27% som en konsekvens av covid-19 (3). Sjukdomen har redan innan pandemin ökat stort, där antalet rapporterade fall från 1990 till 2017 ökade från 172 miljoner till 258 miljoner, en ökning på 49% (4). Globalt sett är depression vanligare hos kvinnor än för män i vuxen ålder, där det visat sig att 6% av kvinnor respektive 4% av män har depression (5). I Sverige har Folkhälsomyndigheten tagit fram statistik där 11% av kvinnorna och 6% av männen lider av svåra besvär av ångest, oro eller ångslan (2).

Enligt en genomgång av WHO (Världshälsoorganisationen) som sammanställde data från flera länder finns det en prevalens av depression på mellan 5-13% i primärvården (6), medan prevalensen i Sverige motsvarar 8% enligt Folkhälsomyndigheten (2). Gaynes et al har visat att graden av depression hos patienter i specialistvården och primärvården är densamma, till skillnad att patienterna inom specialistvården har ökad suicidbenägenhet (7). Detta påvisar klart att depression är ett betydande problem, med en årlig genomsnittskostnad per patient på 166 224 kronor (232 754 kronor med årlig inflation på 3%) (8). Av denna kostnad är 87% indirekt, i form av tidig pensionsålder, sjukfrånvaro, minskad produktivitet samt förlust av liv. Det finns alltså ett starkt ekonomiskt incitament för att behandla sjukdomen.

## Medelhavskost (MD)

En följsamhet till MD förknippas allmänt med god hälsa. Tidigare studier på MD och hälsa har visat god effekt på hjärtkärlsjukdom (9, 10), minskad risk för cancer (11) och andra kostrelaterade kroniska sjukdomar så som diabetes typ 2, obesitas och metabola syndrom (12). Kostens definition är inte entydig, då Medelhavet gränsar till många länder, där matkultur och variation på råvaror varierar. Ursprungligen baserades kosten på matvanor från Grekland och södra Italien under 1960-talet (13). I grova drag beskriver den en sammansättning som består av: en stor andel lågt- och oraffinerade livsmedel, låg mängd mättat fett (<7-8E%) och relativt hög mängd totalfett (25-35E%) bestående av både enkelomättat och fleromättat fett. Även en hög andel frukt och grönsaker, oraffinerat bröd och spannmål (fullkorn), potatis, bönor, nötter, olivolja, låg till måttlig konsumtion av fisk, fågel, 0-4 ägg/vecka, små mängder rött kött och en låg till måttlig konsumtion av rödvin. Samtliga delar kan ligga till grund för kostens gynnsamma hälsoeffekter (14, 15). Mängden rödvin ligger på en-två enheter om dagen. Rödvin innehåller bioaktiva sekundära metaboliter såsom polyfenoler, varav den mest välkända, resveratrol, indikeras påverka fett- och glukosmetabolism (16).

## Kost och hälsa

### Kost och mental hälsa

Det finns vissa bevis att västvärldens kostmönster, innehållande ultraprocessade livsmedel (UPL) har en koppling till ökad risk för depression. UPL som enligt ett standardiserat globalt system som berör klassificering av livsmedel kallat NOVA, definierar UPL som industriellt tillverkad mat som ofta innehåller hög andel tillsatt socker, fett och salt (17). Ett högre intag av UPL har visat koppling till ökad risk för utveckling av depressiva symtom (18). Det finns även studier som påvisar att risken att infalla i depression senare i livet reduceras med följsamhet till MD (19). Resultat från olika håll pekar alltså på att kostvanor har en påverkan på mental hälsa.

### Specifika näringsämnes påverkan

Ett flertal studier har undersökt sambandet mellan näringsämnen och kopplingen till depression. Exempelvis omega-3, där serumnivåer bland deprimerade var lägre jämfört med kontroll (20). I en annan studie undersökte man vilka näringsämnen som visat sig förebygga och främja tillfriskning vid depressiva sjukdomar. Studien resulterade i en lista av tolv näringsämnen som tillsammans associeras med förebyggande och behandling av depressiva sjukdomar: folat, järn, långkedjiga omega-3-fettsyror (EPA och DHA), magnesium, kalium, selen, tiamin, vitamin A, vitamin B6, vitamin B12, vitamin C. och zink (21). Polyfenoler, som förekommer i olivolja, vissa frukter och grönsaker samt vin, verkar ha en skyddande effekt mot risken att infalla i depression (22). Gemensamt för dessa näringsämnen är att de alla ingår i MD.

En kost med ett högt intag av bland annat långkedjiga omega-3 fettsyror, zink, magnesium och ett antal fytonäringsämnen främjar uttrycket av Brain Derived Neurotropic Factor (BDNF) och påverkar därmed neuroplasticiteten (21). Metaboliska modulatorer som svarar på perfiera signaler såsom intag omega-3 påverkar neuroplasticiteten (23), vilket skulle kunna nedreglera hjärnområden som är högaktiva vid depression och uppreglera andra områden som är lågaktiva. Tarmfloran har också visat sig ha en inverkan på den psykiska ohälsan då den "är en nyckelspelare i reglering av olika psykiska tillstånd som bland annat ångest och humör" (21).

### Kost och fysisk hälsa

MD är rik på näringsämnen, vilket kan förklara en del av de hälsofrämjande effekterna. Kostens höga innehåll av omättade fetter tros sänka risken för hjärt-kärlsjukdom, minska blodsockernivåer, stödja hjärnans hälsa och minska inflammation (24). Raffinerade kolhydrater och natrium begränsas, där förhöjt intag av natrium har kopplats till högre blodtryck (25, 26) och ett högt intag av raffinerade kolhydrater är kopplat till blodsockerstegring (27). Kosten har ett naturligt innehåll av fibrer och antioxidanter, där fibrer bland annat ger näring till tarmbakterier, samt har en koppling till lägre allmän dödlighet (28, 29) och antioxidanter skyddar cellerna från fria radikaler (30).

## Tidigare studier

Tidigare studier har försökt mäta följsamheten till en MD och depressionsutfall. I en systematisk översikt från 2019 fann man att hög följsamhet till MD var associerat med högre förekomst av depression i en meta-analys av tvärsnittsstudier på följsamhet till MD och depression, men i en meta-analys av kohortstudier så fann man inga samband mellan MD och förekomst av depression (31). Inga tidigare meta-analyser har undersökt om MD kan ha effekt på graden av depression hos personer med depression. Den största medelhavskostinterventionen, PREDIMED, har visat att risken att utveckla depression minskar vid följsamhet till MD (32). Detta gjorde det relevant att göra en översikt på RCT med syfte att undersöka effekten av MD som intervention.

## Skalor för att mäta grad av depression

### **DASS-21**

'Depression Anxiety Stress Scale' (DASS) (33) är en självrapporteringskala med 21 punkter som ger ett mått på nivå av negativa känslomässiga tillstånd inom depression, ångest och stress (34). En mall används sedan för att se vilken fråga som hör till vilken subskala. Poängen beräknas genom att summera poängen inom de tre olika subskalorna D=depression, A=ångest och S=stress.

Då DASS-21 är en förenklad version av den fullständiga skalan med 42 påståenden behöver varje skala multipliceras med två och delas in i svårighetsgradskategorier för att ge motsvarande poäng från 1 (normalt) till 5 (extremt allvarligt) för kliniska ändamål.

### **BDI-II**

'Beck Depression Inventory-II' (BDI-II) är ett bedömningsinstrument som mäter grad av depression, upptäcka tecken på allvarlig depression och rekommendera en lämplig intervention (35). BDI-II är ett av de mest använda måtten inom både forskning och klinisk praxis för att bedöma depression. Formuläret är ett självskattningsformulär som innehåller 21 grupper av påståenden avsedda att mäta 21 olika symtom och attityder, vilkas svårighetsgrad skattas på en fyrgradig skala, med skalstegen 0–3. De totala poängen summeras och utvärderas enligt en skala för att se grad av depression (36).

### **MADRS**

'Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale' (MADRS) är utvecklad ur 'Comprehensive Psychopathological Rating Scale' (CPRS). MADRS är speciellt utvecklad för att vara känslig för behandlingseffekten på grad av depression (37). MADRS är anpassat för kliniker där skattning föregås av en klinisk intervju. Det finns även en version för självskattning (MADRS-S) (38) MADRS består av 10 frågor och summan av poängen resulterar i utfallen väsentligen obesvärad till svår depression (37).

## Problemformulering

Depression är klassat som en folksjukdom och enligt studier är depression även kopplat till ökad risk av andra folksjukdomar, som viss typ av cancer, diabetes samt hjärt- och kärlsjukdomar (39, 40). Kostrelaterad forskning med fokus på dessa sjukdomar har benämnt

MD som en möjlig åtgärd i behandlingen av tillståndet. Då depression är ett stort problem inom folkhälsan blir det värdefullt att undersöka MD:s inverkan på graden av depression.

## Syfte och frågeställning

### **Syfte**

Syftet med denna systematiska översikt är att undersöka MD:s påverkan på grad av depression hos personer med depression.

### **Frågeställning**

Kan medelhavskost påverka graden av depression hos vuxna  $\geq 18$  år?

# Metod

## Kriterier för inkluderade artiklar

Inklusionskriterier för denna systematiska översikt var RCT gjorda på vuxna  $\geq 18$  år med diagnostiserad eller självskattad depression. För att inkluderas behövde studien varit utförd under minst 12 veckor. Interventionen skulle vara en kostintervention innehållande MD jämfört med annan kost eller behandling i kontroll. Deltagarna skulle ha en pågående depression och effektmåttet var förändringar i upplevd grad av depressionssymtom.

Artiklar som inkluderat fler interventioner än kostintervention som t.ex. fysisk aktivitet eller tagit hänsyn till samsjukdomar exkluderades. Ytterligare kriterium var artiklar som ej var skrivna på engelska.

**Tabell 1. Population, Intervention, Kontroll och Utfall, Tidsperiod, Miljö, Studiedesign (PICOTSS)**

Population	Intervention	Kontroll	Utfall	Timing	Setting	Studie-design
Vuxna med depression $\geq 18$ år	Medelhavskost	Annan kost eller annan intervention/kost	Graden av depression	Kostbehandling >12 veckor	Alla	RCT

## Datainsamling

Datainsamlingen påbörjades med att ringa in de sökord som ansågs relevanta till ämnet. Till hjälp användes 'Svensk Mesh', men endast för att hitta synonymer till våra sökord. Därefter gjorde författarna litteratursökning i databaserna PubMed och Scopus (2023-03-20).

De söktermer som användes var *Mediterranean diet*, *mental health*, *depression* och *RCT*. Sökningen filtrerades genom att använda en avancerad sökning med AND och OR för att få fram en så relevant sökning som möjligt. Sökningarna på utvalda databaser gjordes vid ett och samma tillfälle. För detaljerad information kring litteratursökningen se **Bilaga 1**.

Först kontrollerades de enskilda sökningarna och eventuella dubletter togs bort. I dessa artiklar lästes överskådligt titel och abstract av författarna. I inläsningen fann författarna ytterligare artiklar via snowballing som hade hög relevans. Efter en första exkludering lästes återstående artiklar mer ingående på abstract, först enskilt och sedan i samråd och diskussion med samtliga författare närvarande. Därefter lästes de artiklar som ansågs relevanta i sin helhet och de utreddes utifrån inklusionskriterierna för den systematiska översikten. Efter ett sista gemensamt beslut kvarstod unika artiklar som ligger till grund för denna systematiska översikt.

## Databearbetning

Det utvalda effektmåttet var hur grad av depressionssymtom förändrats under studiens gång. Då utvalda artiklar innehöll olika skalor och mätmetoder samt att de gjorde bedömningar vid olika tidpunkter räknades resultaten om till procent. På så vis kunde de relevanta resultaten jämföras med varandra. Resultaten presenterades som förändringen i grad av depressionssymtom från baslinje till 12 veckor.

## Granskning av studiekvalitet

En grundlig riskbedömning gjordes av de studier som inkluderades med hjälp av SBU:s (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) granskningsmall ”Bedömning av randomiserade studier – (effekt av att tilldelas en intervention (ITT))”. Författarna bedömde risk för bias först enskilt och sedan genom en gemensam bedömning. Med hjälp av granskningsmallen gjordes en riskbedömning utifrån de olika domänerna randomisering, avvikelser från planerade interventioner, bortfall, mätning av utfall, rapporter och jäv/intressekonflikter. Studierna granskades och fick slutligen en övergripande risk för systematisk snedvridning av resultat (risk för bias). De utfall som fanns var låg, måttlig eller hög risk (41).

## Granskning av evidens

Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet gjordes enligt GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) med hjälp av granskningsmall framtagen av Göteborgs Universitet (42). Enligt mallen bedöms tillförlitligheten i sin helhet som: *Hög tillförlitlighet* (++++) *Måttlig tillförlitlighet* (+++) *Låg tillförlitlighet* (++) *Mycket låg tillförlitlighet* (+). Utgångspunkten för resultatet var ++++ och utifrån bedömningen av domänerna så drar man av + beroende på bedömningen av respektive domän. Mallen innehåller domänerna: *Risk för bias*, *Bristande samstämmighet*, *Bristande precision*, *Bristande överförbarhet* och *Publikationsbias* med bedömningsmåten: *Inga begränsningar* (minska inget steg), *Vissa begränsningar* (men inte nog för nedgradering, ger ett frågetecken och två frågetecken ger det i sin tur –1 (minska ett steg), *Allvarliga begränsningar* (minska ett steg) och *Mycket allvarliga begränsningar* (minska två steg). Först gjordes granskningen enskilt av författarna, därefter gjordes en gemensam diskussion för att komma fram till konsensus.

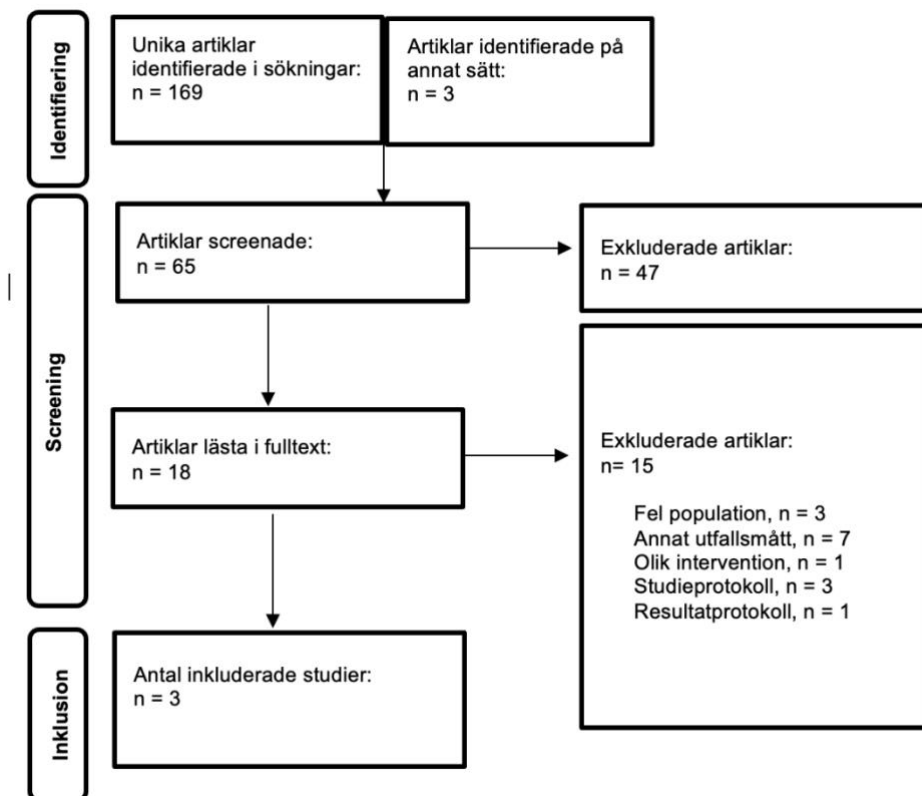
# Resultat

## Resultat från sökningar och identifiering av artiklar

Litteratursökningen gav 231 träffar sammanlagt från PubMed och Scopus. Efter att referensprogrammet Endnote sorterat ut dubletter resulterade sökningen i 169 unika artiklar, exklusive tre artiklar som hittades genom referenser i funna artiklar. Efter att ha läst titel och abstract exkluderades 104 med anledning av bristande tillämplighet till det valda PICOTSS. Därefter lästes resten av artiklarna överskådligt och 47 artiklar exkluderades då relevans till PICOTSS saknades. De 18 artiklar som kvarstod granskades i fulltext, 15 artiklar exkluderades på grunder av: fel population = 3 (32, 43, 44), använt annat utfallsmått = 7 (44, 45, 46, 47, 48, 49, 50)\* haft olik intervention = 1 (51), varit studieprotokoll = 3 (46, 52, 53)\*, varit resultatprotokoll = 1 (54). Återstående artiklar som valts: = 3 (55, 56, 57), se **Figur 1**.

\* = Inkluderar dubletter

**Figur 1. Flödesschema**



Figur 1. PRISMA flödesschema över resultatet från litteratursökningar och urvalet av artiklar.

De tre återstående artiklarna som valdes ut för den systematiska granskningen beskrivs i detalj nedan, och översiktligt i Tabell 2.

Parletta et al. 2016. Australien (56)

*A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED)*

## Studiedesign

Studien var en RCT där 152 deltagare randomiserades till kostintervention (MedDiet), eller kontrollgrupp som fick socialt stöd. Studien undersökte om en MD kompletterad med fiskoljetillskott kunde förbättra mentala hälsan hos vuxna som klassade sig högt på DASS-21.

Datainsamlare och deltagare blindades inför gruppindelning fram tills baslinjens bedömningar var genomförda. Utredarna var blindade tills efter att data analyserats. Studiepopulationen var vuxna  $\geq 18$  år med diagnostiserad eller självskattad depression där symtom förelåg i minst två månader eller längre vid baslinjen, med lågt utslag på ett kostscreeningsverktyg som utvärderade följsamhet till australiensiska kostriktlinjer. Bedömningar gjordes vid baslinjen, tre månader och sex månader, och bestod av mental hälsa (DASS-21), livskvalitet (AQoL), kostenkäter och blodprover för analys av erytrocytffetsyror. Ett validerat frågeformulär bestående av 14 frågor som ger MD-poäng som utslag användes för att mäta följsamhet till kosten.

Interventionen (n= 75) fick matkassar varannan vecka och matlagningsworkshops med MD under tre månader och fiskoljetillskott i sex månader. Vid interventionsgruppens första besök fick de en interaktiv kostutbildning ledd av en dietist, nutritionist och stödstudiepersonal. Efterföljande besök var varannan vecka där interventionsdeltagarna deltog i matlagningsworkshops i ett storkök på universitetet där studien gjordes. De erhöll medelhavskostinspirerade recept fokuserade på enkla, hälsosamma, prisvärda och välsmakande måltider.

Den rekommenderade kosten skulle till stor del bestå av jungfruolivolja som huvudsaklig fettkälla, högt intag av baljväxter, frukt, grönsaker, fisk, cerealier, nötter och frön, måttligt intag av rödvin till måltid, och lågt intag av processade livsmedel, rött kött och vegetabiliska oljor. Exakta gränsvärden för intag av livsmedlen anges inte. 450 mg dokosahexaensyra (DHA) och 150 mg eikosapentaensyra (EPA) om dagen skulle intas via fiskoljekosttillskotten. Kontrollgruppen (n= 77) deltog i sociala sammankomster där flertalet sociala aktiviteter som bl.a. sällskapsspel, bokklubb och uppvisande av personliga semesterbilder ingick. Dessa aktiviteter hölls varannan vecka i tre månader. De skulle följa sin habituella kost. Beskrivning av inkluderade studier framgår av **Tabell 2**.

**Tabell 2. Beskrivning av inkluderade studier**

Förstaförfattare, år, land (referens)	Studie-design	Studie-längd	Population	Antal deltagare N randomiserade % bortfall	Intervention	Kontroll
<b>Studie 1</b> N. Parletta et al, 2018, Australien.	RCT <sup>1</sup> , singelblindad	6 månader	Vuxna 18–65 år, 72% kvinnor. Deprimerade i >2 månader, självskattat & diagnostiserat (bekräftat med DASS-	N=152 % 38%, Varav 28% av intervention och 47% av kontroll	Medelhavskost + fiskolja och gruppstöd (450mg DHA <sup>3</sup> /d & 100mg EPA <sup>4</sup> /d)	Social stödgrupp, habituella kost

			21 <sup>2</sup> skala vid baseline)			
<b>Studie 2</b> Jacka, F. 2017, Australien.	RCT <sup>1</sup> , singelblindad	12 veckor	Vuxna ≥18 år, 71,6% kvinnor. Deprimerade , uppfyllde DSM IV <sup>5</sup> kriterier.	N=67 %= 39% Varav 6% intervention och 26% kontroll (100% ITT <sup>6</sup> - analys)	Medelhavskost & dietisthjälp	Befriending (socialt stöd), habituell kost
<b>Studie 3</b> Bayes et al, 2022, Australien	RCT <sup>1</sup> , oblindad	12 veckor	Män 18–25 år, tidigare depression diagnostiserad av läkare (bekräftat med BDI- II <sup>7</sup> )	N=75 %= 4% Varav 5,2% av intervention och 2,7% av kontrollen	Medelhavskost & legitimerat nutritionistsamtal i 60 minuter vecka 0, 6 och 12. Även informationsmaterial	Befriending, habituell kost
<p>1 Randomiserad kontrollstudie  2 'Depression Anxiety Stress Scale-21'  3 Dokosahexaensyra  4 Eikosapentaensyra  5 'Diagnostic Statistical Manual 4'  6 'Intention to treat'  7 'Beck Depression Index-II'</p>						

## Resultat

Både interventionen och kontrollgruppen rapporterade statistiskt signifikant förbättrad mental hälsa på DASS-21 vid bedömningen efter tre månader. Jämfört med kontrollgruppen rapporterade interventionsgruppen en statistiskt signifikant minskning av DASS-21 vid bedömningen efter tre månader. Depressionspoängen förbättrades med 45 % i interventionsgruppen och 26,8 % i kontrollgruppen – vilket motsvarar en 43,6% större reduktionseffekt av depressiva symtom i interventionsgruppen jämfört med kontroll. Alla förändringar upprätthölls vid sex månader.

Interventionsgruppen hade en statistiskt signifikant större följsamhet till MD jämfört med kontroll vid tre månader. En korrelation fanns mellan en förbättrad kost (ökat intag av grönsaker, frukt, nötter) och ett förbättrat mentalt mående (lägre depression (enligt DASS), ångest och högre livskvalitet). Bortfall vid tre månader var 28% i interventionen och 47% i kontroll. Inga biverkningar rapporterades i någon grupp. För beskrivning av resultat, se **Tabell 3**.

## Risk för bias

Risken för bias under domänen *Randomisering* bedöms till *Låg* då det var tydligt att gruppindelningen var randomiserad, inga baslinjeskillnader förelåg och att deltagarna inte kände till vilken grupptillhörighet de hade förrän efter indelning. Domänen *Avvikelser från planerade interventioner* bedömdes till *Hög* då det var tydligt att deltagarna och behandlarna kände till vilken grupptillhörighet deltagarna hade under studiens gång, vilket kan ha bidragit

till obalanser. Risk för bias i *Bortfalls*domänen bedöms *Hög* då det var stort bortfall i båda grupperna. Studien saknar känslighetsanalys och då bortfallen skiljer sig mellan intervention och kontroll försvårar det tolkningen. Bortfallet är med stor sannolikhet relaterat till utfallsmåttet då kombinationen av den långa interventionen och hög grad av ohälsa spelar in. I domänen *Mätning av utfall* gjordes bedömningen till *Låg*. Datainsamlingen skilde sig inte mellan grupperna och behandlingarna var blindade för datainsamlare tills efter dataanalysen var klar och utredarna var alltså inte medvetna om vilken intervention deltagarna fått. Domänen *Rapportering* fick bedömningen *Låg* då analyserna var genomförda enligt den plan som publicerats tidigare i studieprotokoll, med undantag för att 'per protocol' användes. Relevanta analyser har använts vid tolkningen av resultatet vilken gör att risken för bias är låg. Författarna deklarerar att de saknar finansiella intressen. Den övergripande risken för bias bedömdes till *Hög*. Bedömning av risk för bias presenteras i **Tabell 4**.

### Tabell 3. Beskrivning av resultat.

	Δ Effekt i interventionsgrupp	Δ Effekt i kontrollgrupp	Interventionseffekt (Δ intervention - Δ kontroll)	P-värde för differens	Kommentar
<b>Studie 1</b> Parletta et al, 2018, Australien	-10,37 DASS <sup>1</sup> score	-5,85 DASS score	-4,52 DASS	0,027	
<b>Studie 2</b> Jacka et al, 2017, Australien	-11,3 MADRS <sup>2</sup> score	-4,2 MADRS score	-7,1 MADRS	<0,001	
<b>Studie 3</b> Bayes, et al, 2022, Australien	-20,6 BDI-II <sup>3</sup> score	-6,2 BDI-II	-14,4 BDI-II	<0,001	
<sup>1</sup> 'Depression Anxiety Stress Scale'. DASS-depression endast, inte hela poängaggregatet (depression, ångest och stress) <sup>2</sup> 'Montgomery-Åberg Depression' <sup>3</sup> 'Beck Depression Index II'					

### Jacka et al. 2017. Australien (55)

*A randomized controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the "SMILES" trial)*

#### Studiedesign

Studien var en RCT där 67 deltagare randomiserades till kostintervention med koststöd (n= 33) och kontrollgruppen fick socialt stöd (n= 34). Studiens syfte var att undersöka effekten av ett kostförbättringsprogram för behandling av allvarliga depressiva episoder.

Randomiseringssekvensen var datorgenererad av en oberoende person med en 2 × 2 blockdesign. Deltagarna skulle vara ≥18 år, uppfylla DSM-IV kraven för en allvarlig depressiv episod, få högt utslag på formuläret MADRS och lågt utslag på Dietary Screening Tool, ett modifierat verktyg för mätning av kostkvalitet.

Koststödet bestod av personbaserade kostråd och samtal givna av en legitimerad dietist. Målet med behandlingen var att deltagarna skulle komma upp till ett visst intag av

livsmedelsgrupper som är basvaror i medelhavskosten; frukt och grönsaker, fullkorn, baljväxter, nötter, magra mejerier, fisk mm. Samtidigt skulle mängden utrymmesmat minska. Kontrollgruppen baserades på ”befriending”- en samtalsteknik där neutrala samtalsämnen diskuteras med forskningsassistenter som genomgått grundläggande träning inom tekniken. De skulle följa sin habituella kost. Deltagare i båda grupperna fick sju samtal á 60 minuter. Följsamhet mättes i studien med ModiMedDiet, som graderar följsamhet till MD. Beskrivning av inkluderade studier framgår av **Tabell 2**.

Kosten och mängderna som rekommenderades var: fullkorn (5–8 portioner/dag), grönsaker (6 portioner/dag), frukt (3 portioner/dag), baljväxter (3–4 portioner/dag), magra och osötade mejerier (2–3 portioner/dag), råa och osaltade nötter (1 portion/d), fisk ( $\geq 2$ /veckan), magert rött kött (3–4 portioner/veckan), kyckling (2–3 portioner/veckan), ägg ( $\leq 6$ /veckan), olivolja (3 matskedar/dag). Samtidigt rekommenderades minskat intag av utrymmesmat som sötsaker, flingor, friterad mat, snabbmat, processat kött och sötade drycker. Vin skulle hållas inom 2 enheter om dagen, till måltid och helst rödvin.

### Resultat

Efter 12 veckor fick båda grupper en reduktion i MADRS, men interventionsgruppen fick en statistiskt signifikant större skillnad mot kontroll, en 62,8% större reduktion. Effekten kvarstod även när man kontrollerade för kön, utbildning, fysisk aktivitet, BMI vid baslinje och ModiMedDiet poäng (som poängsätter grad av följsamhet av MD).

Efter 12 veckor hade interventionsgruppen en statistiskt signifikant större ModiMedDiet poäng än kontrollen, vilket indikerar bättre följsamhet till MD i interventionsgruppen. En dos-responskorrelation mellan ModiMedDiet poäng och depression konstaterades i interventionsgruppen, där MADRS förbättrades med 2.2 för varje 10% ökning i ModiMedDiet poäng.

Bortfall vid 3 månader var 6% i intervention och 26% i kontroll. Inga biverkningar rapporterades. För beskrivning av resultat, se **Tabell 3**.

### Risk för bias

Domänen Randomisering bedömdes Låg då gruppindelningen var randomiserad och den blivande grupptillhörigheten inte kunde förutses. Det fanns inget som tydde på obalanser vid baslinje påverkat av randomiseringsprocessen. *Avvikelser från planerade interventioner* bedömdes till *Måttlig*. Deltagarna kände troligtvis till vilken intervention de tillhörde och behandlarna likaså. Dock användes ’intention to treat’ vilket är en lämplig analysmetod för att uppskatta effekten av detta. Domänen *Bortfall* bedömdes till *Hög* då det var stort bortfall i framför allt kontrollgruppen. Forskarna har dock visat att resultaten är robusta genom att tillämpa känslighetsanalys. Orsakerna till bortfallet var likartade mellan grupperna och var att deltagarna inte kunde bli kontaktade eller att de inte dök upp på uppföljningsmötena. *Mätning av utfall* fick bedömningen *Låg* då det inte förelåg några skillnader i datainsamlingen. Dock är det stor sannolikhet att de som mätte utfallet kände till vilken intervention deltagarna hade fått. Detta har med liten sannolikhet påverkat bedömningen. I domänen *Rapportering* gjordes bedömningen *Låg* då det fanns studieprotokoll som publicerats innan studiens uppstart med en tydlig plan för analyserna. Författarna förklarar inga intressekonflikter i samband med studien. Den övergripande risken för bias bedömdes till *Måttlig*. Bedömning av risk för bias presenteras i **Tabell 4**.

**Tabell 4. Risk för bias per domän samt sammanvägt för respektive studie.**

	<b>Domän 1</b> <i>Randomisering</i>	<b>Domän 2</b> <i>Avvikelser från plan</i>	<b>Domän 3</b> <i>Bortfall</i>	<b>Domän 4</b> <i>Mätning av utfall</i>	<b>Domän 5</b> <i>Rapportering</i>	<b>Jäv</b>	<b>Överlag</b>
<b>Studie 1</b> Parletta et al, 2018, Australien	Låg	Hög	Hög	Låg	Låg	Nej	Hög
<b>Studie 2</b> Jacka et al, 2017, Australien	Låg	Måttlig	Hög	Låg	Låg	Nej	Måttlig
<b>Studie 3</b> Bayes et al, 2022, Australien	Låg	Måttlig	Låg	Måttlig	Låg	Nej	Måttlig

### Bayes et al. 2022. Australien (57)

*The effect of a Mediterranean diet on the symptoms of depression in young males (the “AMMEND: A Mediterranean Diet in MEN with Depression” study): a randomized controlled trial*

#### Studiedesign

Studien var en RCT där 75 deltagare randomiserades. Interventionsgruppen (n= 38) fick följa en MD samt kontrollgruppen (n= 37) fick socialt stöd. Studielängd för denna oblindade interventionsstudie med parallell design var 12 veckor. Deltagarna tilldelades slumpmässigt genom en datorgenererad slumpvalssekvens med hjälp av blockrandomisering.

Denna studie syftade till att undersöka om MD kan förbättra depressiva symtom hos unga män med klinisk depression. Studiepopulationen var män 18–25 år med läkardiagnostiserad depression. De skulle även ha ett högt utslag i BDI-II som indikerar måttlig till hög depression, och ha en ”dålig” kost enligt ’CSIRO Healthy Diet Score Survey’, en enkät som utvärderar kostkvalitet genom kvantitet, kvalitet och variation på maten. Bedömningar gjordes i samband med de tre mötena vid baslinjen, 6 veckor och 12 veckor. Följsamhet till medelhavskosten konstaterades med hjälp av MEDAS (mediterranean diet adherence score).

Interventionsgruppen fick tre dietistsamtal á 60 minuter som syftade till att öka följsamheten till MD. Kontrollgruppen fick befriendingsamtal med samma frekvens och längd, och skulle följa sin habituella kost. Beskrivning av inkluderade studier framgår av **Tabell 2**.

Kosten och mängderna som rekommenderades var byggd på följande: Fullkorn (5–8 portioner/dag), grönsaker (5+ portioner/dag), frukt (2+ portioner/dag), baljväxter (1 portioner/dag), fisk (2 portioner/vecka), nötter and frön (1 portioner/dag), Extra jungfruoliv olja (3 portioner/dag), mejeriprodukter (1–2 portioner/dag), ägg ( $\leq 6$ /vecka), fågel (2–3 portioner/vecka), rött kött (1 portion/vecka). Konsumtion av utrymningsmat som sötsaker, friterat, processerat kött, och sockersötad dryck är limiterat till  $\leq 3$  gånger/vecka.

### Resultat

Efter 12 veckor fick båda grupper en reduktion i BDI-II, men interventionsgruppen fick en stark statistiskt signifikant större effekt jämfört med kontrollgruppen. Från baslinje förbättrades interventionsgruppen depressionsvärden med 59,5% och kontrollgruppens med 18,5%. Detta ger således en 69,9% större reduktionseffekt i interventionen jämfört med kontroll.

Interventionsgruppen hade en statistiskt signifikant större följsamhet enligt MEDAS jämfört med kontroll. Ingen korrelation mellan följsamhet och BDI-II anges i studien. Bortfallet var 5,2% i intervention och 2,7% i kontroll. Studien rapporterar att interventionsgruppen inte hade några biverkningar. För beskrivning av resultat, se **Tabell 3**.

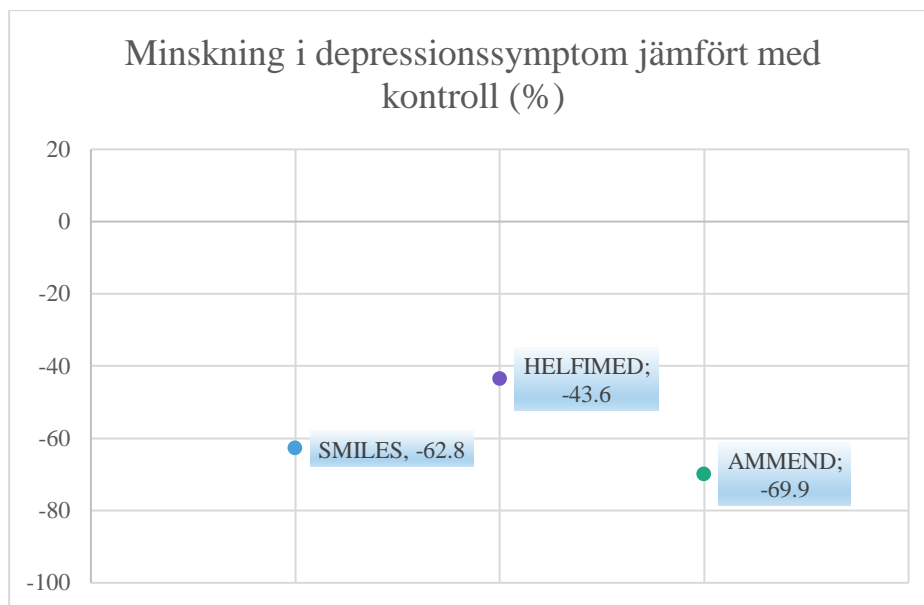
### Risk för bias

Domänen *Randomisering* bedömdes som *Låg* då gruppindelningen var randomiserad och var slumpmässigt indelade med hjälp av datoriserad blockrandomisering. Det fanns inga obalanser vid baslinjen som tyder på brister i randomiseringen. I domänen *Avvikelser från planerade interventioner* gjordes bedömningen *Måttlig* då deltagarna hade kännedom om vilken intervention de tilldelats och likaså behandlarna. Detta kan leda till obalanser mellan grupperna. Per protocol analys användes i presentationen av resultatet, vilket inte specificerats i studieprotokollet. *Bortfallsdomänen* bedömdes *Låg* då det var litet bortfall i båda grupperna. Bedömning av *Mätning av utfall* resulterade i *Måttlig* då de som mätte utfallet troligen visste vilken grupptillhörighet deltagarna hade. Datainsamlingen skiljde sig inte åt men självskattade data introducerar viss osäkerhet. Domänen *Rapportering* bedömdes till att ha *Låg* risk för bias. Det fanns ett studieprotokoll som visade en tydlig plan för hur analyserna skulle göras.

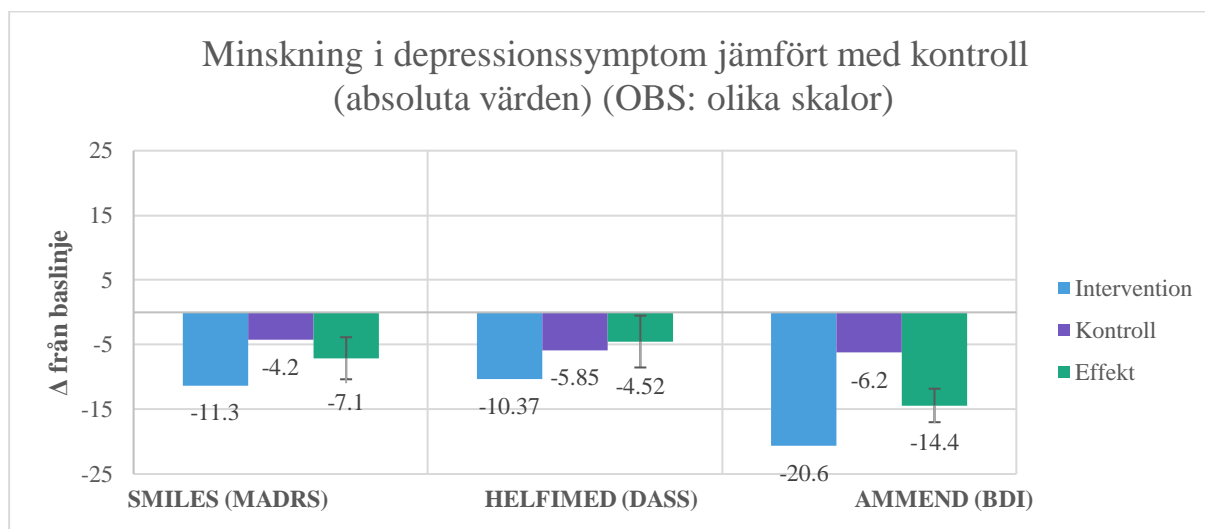
Författarna deklarerar att det inte föreligger några intressekonflikter. Den övergripande risken för bias bedömdes till *Måttlig*. Bedömning av risk för bias presenteras i **Tabell 4**.

### Sammanvägt resultat av studierna

Det sammanvägda resultatet av studierna presenteras i procent och i absoluta värden, se **Figur 2** och **Figur 3**.



**Figur 2.** Minskning i grad av depressionssymptom i interventionen jämfört med kontrollen. Datan är uträknad genom att dividera  $\Delta$ kontrolleffekten med  $\Delta$ interventionseffekten, och sedan subtrahera med 1 och multiplicera med 100 för att få ut en jämförelse i %.



**Figur 3.** Minskning i grad av depressionssymptom i interventionen, kontroll och den beräknade effekten ( $\Delta$ intervention –  $\Delta$ kontroll) för vardera studie och effektmått. Felstaplarna visar standardavvikelsen för effektmåttet.

### Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet

Den sammanvägda tillförlitligheten för resultaten visade *Måttlig tillförlitlighet* (+++). Det är sannolikt att MD kan minska grad av depressionssymtom efter minst 12 veckor. Bedömning är resultatet efter sammanvägning av de olika domänerna enligt GRADE (42).

Övergripande risk för bias av resultaten för samtliga studier (55, 56, 57) genomfördes och det sammantagna resultatet graderades till måttlig risk för bias. Genom noggrant övervägande över varje studies resultat bedömdes denna domän inte att ha avsevärd risk för bias och domänen anses ha vissa begränsningar men inte nog för nedgradering.

Författarna var eniga om att det inte rårde några begränsningar för bristande samstämmighet då alla studierna visade liknande resultat, de hade samma riktning på effekten och hade en intervention som visade stora likheter.

Det sammanvägda resultatets precision visade vissa problem. Spridningsmättet gick inte att kvantifiera och det saknades powerberäkningar. Samtliga studier hade ett relativt fåtal deltagare vilket sammantaget resulterade i vissa begränsningar.

Den bristande överförbarheten resulterade i vissa brister i överförbarhet men inte nog för att nedgradera då populationen och interventionen är relevanta och ett direkt mätt effektmått kunde uppnås. Dock var det stort bortfall i flera av studierna och studierna hade olika utfallsmått för effekten.

Författarna var även överens om att det inte förekom några problem med det sammanvägda resultatet för publikationsbias. Det framkommer inte några intressekonflikter som kan påverka.

I och med att bedömningen visar flera smärre brister ger det oss tillräckligt med skäl att nedgradera resultatets tillförlitlighet med ett steg för tillförlitlighetens sammanvägda resultat. Resultat för de sammanvägda bedömningarna för vårt effektmått grad av depressionssymtom redovisas i **Tabell 5**.

**Tabell 5. Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet**

	Effektmått: Graden av depressionssymtom
Antal studier:	3 st
Risk för bias:	?
Samstämmighet:	0
Precision:	?
Överförbarhet:	?
Publikationsbias:	0
Övergripande(?):	-1
<b>Resultatens tillförlitlighet:</b>	<b>+++</b>

## Diskussion

I denna systematiska översikt har tre studier granskats och sammanställts. Gemensamt för samtliga studier var att MD var intervention och social behandling var kontroll. Populationen som studerats i “Healthy Eating for LiFe with a MEDiterranean-style diet” (HELFIMED) (n=152) och “Supporting the Modification of lifestyle In Lowered Emotional States” (SMILES) (n= 67) var likartad avseende ålder (18-65 respektive  $\geq 18$ ) och kön medan “A Mediterranean diet in MEN with depression” (AMMEND) (n=75) fokuserade på yngre män (18–24 år).

Resultatet av systematiska översikten visar att MD kan ge minskade depressionssymtom i jämförelse med socialt stöd (befriending och social stödgrupp). Översikten visar även att samtliga kontrollgrupper med socialt stöd också uppvisade en positiv effekt på depressionssymtom.

## Resultatdiskussion

SMILES (55) och AMMEND:s (57) intervention sträcker sig över 12 veckor medan HELFIMED:s (56) är totalt sex månader. Den sistnämnda studien visar, utöver effekt vid tre månader, även en fortsatt ringa positiv effekt och minskning i depressionssymtom efter sex månader. Denna effekt gällde för både kontroll och interventionsgruppen, trots att interventionen var avslutad. Störst effektskillnad kunde ses från baslinjen till tre månader. Livsstilsförändringar är utmanande att hålla permanenta, där följsamhet till kostförändringar i tre månader är mindre krävande än sex månader- något som kan ha påverkat resultatet. Den marginella förändringen mellan tre och sex månader, kan tolkas som att den största effekten uppnås i början av behandlingen, när förändringarna är som störst. Utöver det är detta ett tecken på att effekten är stabil övertid, men för att säkerställa denna slutsats behövs fler studier med längre interventionsförlopp som visar liknande resultat. Ifall en konstant förbättring sker över tid, så kan det vara möjligt att bli symptomfri.

## Kontrollgrupperna

Befriending är en stödmotod som används vid depression. Dess effekt har utvärderats av Mead N. et al 2010, där en måttlig men statistiskt signifikant effekt sågs inom de inkluderade studierna, men en senare systematisk granskning av Siette, J. et al. 2017 fann inte en statistiskt signifikant effekt på minskning av depressionssymptom (58, 59). Dess effekt verkar alltså inte vara helt klarlagd. För studiernas syften var det dock en bra kontrollmetod för att ge kontrollgruppen någon behandling, jämfört med ingen behandling alls. Detta förbättrar troligtvis retentionen av deltagare i kontrollgruppen, men kan även kontrollera för en viss del av positiva förväntanseffekten som interventionsgruppens resultat riskerar att påverkas av, samt att det kontrollerar för den sociala faktorn som är en del av de olika interventionerna.

I AMMEND och SMILES som använde sig av befriending-metoden i kontrollgruppen sågs en positiv effekt. Även HELFIMED uppvisade en minskning i sociala stödgruppen. Detta kan som tidigare nämnt tolkas som ett mått på hur stor effekt den sociala faktorn har i respektive

studie; en effekt som lär återfinnas i interventionsgrupperna eftersom deras respektive behandlingar också kräver ett visst socialt stöd för att kunna utföras.

### **Kost och depression**

Relationen mellan kostbehandling och depression har tidigare undersökts för följsamhet till anti-inflammatorisk kost, MD och riktlinjer relaterade till nutrition (60). Av de hälsosamma kosterna utmärkte sig MD för dess positiva effekter på specifikt depression, men följsamhet till övriga hälsosamma kosterna hade också en effekt (49).

Ett högt intag av omega-3 har visat positiva effekter på koncentrationsförmåga, grad av depression och incidens av depression (61, 62). Eftersom MD förespråkar mer fisk och skaldjur samt nötter, så kan ett ökat intag av sådana livsmedel med högt omega-3 innehåll eventuellt bidra. I HELFIMED ingick ytterligare omega-3 även i form av fiskolja som delades ut till interventionsgruppen. En koppling mellan omega-3 och depression är tidigare dokumenterat i en meta-analys (62). Ett möjligt utfall med detta i åtanke hade varit att HELFIMED skulle få ännu starkare minskning av symtom jämfört med SMILES och AMMEND, men detta framkom ej. Eftersom HELFIMED investerade mer stöd i kontrollbehandlingen än SMILES och AMMEND, kan en väntad positiv effekt av omega-3 i interventionen påverkats av ökad effekt av stort stöd i kontrollgruppen (**Figur 2**). Det blir därför relevant att fortsätta utforska MD med ett mer specificerat intag av omega-3, för att kunna klargöra var hälsoeffekterna kommer ifrån.

### **Livsstil och depression**

Ett problem som kan uppstå vid koststudier och kostbehandlingar är att de kräver engagemang och eget ansvar, där aspekter som matlagning, handling och andra förberedelser ingår. Dessa moment i sig kan ha en skyddande effekt mot depression, då det ökar känsla av kontroll (63). Förutom att eget ansvar ger ett bättre grepp om vardagen så är det även påvisat att matlagning med närstående kan ha terapeutiska effekter (64, 65).

Ett ytterligare intressant fynd i SMILES är att det gjordes en self-efficacy analys som påvisade att detta fenomen inte påverkade resultatet. Detta är en viktig synpunkt då self-efficacy innebär tilltro till egen förmåga som exempelvis individens förmåga att fullfölja en diet. Det finns studier som har visat att en hög self-efficacy är kopplad till reducerad risk för depression (66).

### **Olika medelhavskoster**

Det finns olika tolkningar av vad en MD består av, där tolkningarna är geografiskt bundna (67). Eftersom länders kultur och tillgång på råvaror varierar så kan detta ha skapat regionala variationer i tolkningen av vilka livsmedelsgrupper som ska ingå, och i hur stor mängd. Till exempel konsumerar vissa områden rött kött i större utsträckning. Dessa skillnader kan man hitta mellan t.ex. Italien och Libanon (67). Variationerna i intag kan påverka hälsan, då en koppling mellan intag av rött kött och cancer visats i studier (68). Om riktlinjer på MD ska existera som behandlingsmetod bör tydlig definition etableras för att minska risken för sådana oavsiktliga effekter, men även för en mer konsekvent behandlingseffekt. Riktlinjerna behöver fastställa gränsvärden för intag av livsmedel som ingår i medelhavskosten; frukt, grönsaker,

spannmål, kött, mejeriprodukter, fisk, alkohol och hälsosamma fetter, då variation i grad av konsumtion av inkluderade livsmedelsgrupper kan ge en differentiell effekt på depression. Mängder av livsmedel som inkluderades bland studiernas medelhavskoster var snarlika, med små variationer, som intaget av mejeriprodukter på en-två gånger/dag i AMMEND, kontra två-tre gånger/dag i SMILES. Men typ av livsmedel kan skilja inom samma grupp, t.ex. om deltagarna äter olika sorters mejerier (feta eller magra) eller olika grönsaker. Detta kan möjligen haft en marginell påverkan på studiernas resultat.

## Styrkor

Det finns styrkor med resultatet. Studiernas kontroller var väl anpassade till interventionerna som gavs; de har liknande upplägg avseende besök, tidsåtgång och social interaktion. HELFIMED hade en mer utförlig intervention med gruppsamlingar, matlagning och gåvor jämfört med SMILES och AMMEND, men kontrollerade även med en mer utförlig kontroll som fick liknande behandling. AMMEND:s intervention hade låg investering i deltagarna, tre möten med vanliga dietistsamtal med MD fokus, vars antal matchades till kontrollen.

Trots det låga antalet möten i AMMEND fick de den största effekten av studierna, vilket är en styrka för översiktens resultat då det tyder på att kostförändringarna som inleddes efter dietistsamtalen var den avgörande variabeln i effekten, och ökar generaliserbarheten då en liknande intervention inom klinisk praxis kan göras med liknande resurser som finns redan idag.

Studierna analyserade samtliga resultat på 'intention to treat' (ITT) basis, med undantag för AMMEND som använde per protocol, men där det låga avhoppet troligen inte räcker för att skapa en snedvridning. Dessa analyser är en styrka för resultatet.

Samtliga interventionsgrupper uppmättes ha statistiskt signifikant större följsamhet till MD vid endpoint-mätningen via de olika följsamhetsmåten, jämfört med kontrollerna, som i samtliga fall visade låg till ingen förändring. Detta stärker bilden av att det var medelhavskosten som gav effekten i utfallsmåten.

## Svagheter

Det finns även osäkerheter med resultatet. Då studierna använde olika typer av skalor för att mäta grad av depressionssymtom och alla formulär i respektive skala inte var helt identiska, kan det innebära en viss osäkerhet i hur precis effekten är. I **Figur 3** presenteras de absoluta skillnaderna i effekt jämfört med kontroll för varje studie och deras respektive depressionsmått. Utfallsmåttens gränsvärden och total poäng skiljer sig, vilket leder till att dem inte är jämförbara med varandra. För att göra en kvalitativ jämförelse beräknades procentuell förändring av interventionseffekten, vilket dock medför att spridningsmåten inte kan beräknas för det resultatet. Avseende resultatens jämförbarhet har tidigare studier på BDI-II och MADRS funnit en måttlig korrelation mellan dessa på 0,57 och 0,59, medan BDI-II och DASS är korrelerade på 0,80 enligt en sammanställning av två andra studier (69, 70). Ingen annan korrelationsforskning finns att hitta idag för andra måttkombinationer.

Sedan, då samtliga endpoints mättes med självskattade data och fullständig blindning inte kunde göras i något fall, kan man inte utesluta effekten av förväntansbias på resultatet. Med blindade kontroller hade förväntansbias effekten kunnat kontrolleras till större del. Detta

medför, utöver att kontrollgrupperna i både SMILES och HELFIMED hade högre avhopp, att interventionsgruppen kan få en positiv förväntanseffekt (placebo) som gynnar interventionsgruppen mer än kontrollgruppen. Detta är dock ett problem som är vanligt inom koststudier som generellt är svåra att blinda (71). SMILES försökte kontra denna effekt genom att endast delvis berätta om sin hypotes, men överlag så finns det en risk att den snedvrider resultatet mot att gynna interventionen.

Generaliserbarheten av resultatet påverkas då inklusionskriterierna i de enskilda studierna krävde en konstaterad dålig kosthållning vid start. Därmed kan det vara svårt att dra slutsatser om MD kan förbättra symptomgrad av depression hos de med redan god kosthållning. Det lyfter även frågan om inte liknande effekt kan uppnås genom följsamhet till en annan "hälsosam" kost också. Med detta i åtanke blir det rimligt att undersöka i framtida studier om MD visar högre effektivitet jämfört med annan hälsosam kost på graden av depression.

De undersökta studierna har endast studerat MD:s effekt på måttlig till svår depression. För god generaliserbarhet till studiernas resultat gällande depression som helhet hade det även varit nödvändigt att undersöka hur kosten kan påverka låg grad av depression, tex dystymi, numera kallad PDD ('Persistent depressive disorder'). Denna sjukdom är annorlunda från MDD då episoder av tillstånd kan vara i flera år, fast i låg grad. Men inom PDD så kan individer ha kortvariga episoder av måttlig till svår grad av depression. Behandlingen för dessa diagnoser är relativt lika varandra, enligt (72). Möjligheten för behandling enligt dessa studier visar att under episoder av måttlig till svår depression så kan MD vara en del utav den övergripande behandlingen även inom PDD. Då behandlingsformen för dessa olika depressioner är liknande, och då resultaten från våra studier pekar på att kostbehandling kan vara möjlig vid måttlig till svår depression, så kan detta bli en ingångsport för forskning kring kostbehandling vid PDD.

Generaliserbarheten påverkas också av att HELFIMED och SMILES använt bland annat självskattning som rekryteringsformat. Där kan validiteten av diagnostiken bli ifrågasatt, eftersom en självskattad depression behöver de facto inte innebära att personen är kliniskt deprimerad. Tidigare studier har försökt mäta samstämmigheten mellan självskattning och diagnostiserad depression, och funnit att 74–81% av självskattad depression leder till diagnos (48). Detta kan förskjuta resultatet med viss styrka, dock oklart åt vilket håll. I framtida studier kan det vara bra att säkerställa diagnos innan behandling för att minska risken att resultatet snedvrids.

## Metoddiskussion

### Sökningen

Litteratursökningen genomfördes i databaserna PubMed och Scopus. PubMed är en av de största databaserna för biomedisk litteratur och Scopus är den största abstract- och citeringsdatabasen av vetenskapligt granskad litteratur och kvalitetswebbkällor.

Kvalitetsgranskningen ROB och GRADE gjordes först enskilt och sedan gemensamt.

Författarna är eniga om att de besitter begränsad erfarenhet av att granska studiekvalitén.

Därav kan vår bristande erfarenhet ha lett till differentiella slutsatser i GRADE, ROB och

utformningen av sökorden. Då resultat endast styrs av informationen som fångats via sökningarna och varit inom de valda selektionskriterierna, och dessa inte kan säkerställas vara helt uttömmande, finns det en risk att underlaget inte baseras på all tillgänglig information.

Sökningen ansågs ge ett tillräckligt antal relevanta träffar utifrån kriterierna för det här arbetet- med få sökord så erhöles en någorlunda uttömmande sökning med mycket irrelevant information som exkluderades. Men sökningen var inte komplett och hade i retrospektiv kunnat utökas genom att till sökblocket "depression", med "AND" som prefix, lägga till "OR "mental health". En sökning med dessa termer under dagens datum ger 81 resultat på PubMed och 201 på Scopus. Våra termer som användes i studien ger idag 67 respektive 171 resultat. PubMed visade 14 ytterligare resultat och 30 från Scopus missades på grund av dessa avvikelser, där vissa kan potentiellt ha varit relevanta. Däremot så var vi ute efter studier där depressionssymptom var en endpoint, och i sådana studier som behandlar depression är det inte troligt att termen inte inkluderas i titeln, abstract eller nyckelord.

### **Inklusionskriterier**

Både män och kvinnor inkluderades i studierna men inte nödvändigtvis i en och samma studie. Detta gav möjlighet att få en bredare sökning och samtidigt nå en helhetsbild sett över populationen. Det var en tydlig intervention (MD) där riktlinjerna för hur och vad kosten innehöll var tydliga. I två av tre studier inkluderades deltagare som genom självskattning kunde påvisa måttliga till svåra depressionssymptom. Detta kan inte ersättas med en diagnos och har som tidigare nämnt inte en total överrensstämmelse med klinisk diagnos- därför är en rimlig hypotes för framtida RCT:er att undersöka om effekten i en population av endast diagnostiserade deltagare är liknande som den som fanns i denna översikt. (73)

### **Hållbarhet**

Det har gjorts flera studier som undersökt och jämfört olika kostmönster för att bättre förstå vilka livsmedel och ätmönster som har mindre miljöpåverkan samtidigt som de tillgodoser näringsbehov och främjar hälsan. Genom studierna framkom det att kostmönster med högre andel växtbaserade livsmedel (t.ex. grönsaker, frukt, baljväxter, frön, nötter, fullkorn) och lägre andel animaliska livsmedel (särskilt rött kött), såväl som lägre i total energi, är både hälsosammare och förknippas med en mindre påverkan på miljön (74, 75).

Medelhavskosten utmärks av växtbaserade livsmedel och animalier i form av fisk och skaldjur. Genom att variera mellan olika fisksorter och köpa miljömärkt fisk minskar risken för att utfiskning sker av känsliga arter och den negativa miljöpåverkan (76). Till följd av att välja mer fisk, skaldjur och vegetabilier samtidigt som man äter begränsad mängd rött kött bidrar detta positivt till miljöpåverkan. Köttproduktionen utgör ca 15 % av världens utsläpp av växthusgaser (74, 76, 77).

Att äta veganskt är mycket kompatibelt med medelhavsdieten då majoriteten av kosten kommer från frukt, grönsaker, fullkorn, baljväxter och vegetabiliska fettkällor. Detta gör dieten ännu mer hållbar då även fisk utesluts (78).

I Sverige finns goda förutsättningar för att följa MD och samtidigt värna om miljön. Det finns ett utbud av frukt och grönsaker som både närproducerats och har lång hållbarhet, såsom äpplen och rotfrukter. Att välja vegetabiliska oljor framför animaliska fettkällor har en mindre

miljöpåverkan. MD förespråkar olivolja men i den "nordiska kosten"(79) används istället rapsolja som är en närproducerad motsvarighet. Genom att välja miljömärkt fisk kan vi både följa medelhavskostens fokus på fisk men även tänka på miljön. Att handla ekologiskt och ta hjälp av miljömärkningar som MSC, ASC och KRAV, bidrar till att välja ett mer hållbart alternativ i butiken (77).

## Jämlik hälsa och mänskliga rättigheter

Globala målen är en internationell agenda för hållbar utveckling för världens länder och har fyra stora mål att uppnå till år 2030: Att avskaffa extrem fattigdom. Att minska ojämlikheter och orättvisor i världen. Att främja fred och rättvisa. Att lösa klimatkrisen (80). Ett av de globala målen är *God hälsa och välbefinnande*. Med det målet vill man säkerställa hälsosamma liv, och att främja välbefinnande i alla åldrar är avgörande för en hållbar utveckling. I mitten av 2022 hade covid-19 infekterat mer än 500 miljoner människor världen över. De senaste uppskattningarna visar att globala "överdödsfall" som direkt och indirekt kan hänföras till covid-19 kunde ha varit så höga som 15 miljoner i slutet av 2021. Pandemin har framkallat en ökning av förekomsten av ångest och depression (81). Med hänsyn tagen till jämställdhet så är detta ett stort problem, där majoriteten av de deprimerade är kvinnor. En sak att ha i åtanke är att många män vägrar att söka upp vård gällande psykiska besvär, vilket gör att ett stort mörkertal i antalet av deprimerade män kan existera. Detta kan vara ett bevis på att mer insatser krävs för att stödja både kvinnor och mäns mentala hälsa. Stigmatisering kring att söka vård behöver försvinna oavsett vem det är som är i behov av hjälp. Det viktigaste är att oavsett tillhörighet så ska man ha rätt till vård och att våga söka vård för sina besvär (82).

Det råder en högre benägenhet att drabbas av sämre hälsa hos den population som har en lägre socioekonomisk status och att de även har ett sämre kostintag än populationen med högre socioekonomisk status. Den sistnämnda populationen har även visat sig inta hälsosammare matvanor i jämförelse med den lägre socioekonomiska populationen (83). Att följa en MD är förknippat med god hälsa men innebär dyrare matkostnader (74). Med dagens stigande matpriser innebär det svårigheter att äta hälsosamt för människor med en lägre socioekonomisk status. Då MD har visat positiva resultat på depressionssymtom återstår frågan om mänskliga rättigheten till en jämlik hälsa går att uppfylla genom en god kosthållning?

## Slutsats

Syftet med denna systematiska översikt var att undersöka medelhavskostens påverkan på depressionssymtom hos personer med depression. Granskningen har visat att MD kan minska graden av depression mer än kontroll som består av socialt stöd, hos vuxna med måttlig till svår depression och dålig tidigare kost. Oavsett typ av skala för att mäta depressionssymtom visade alla studier en positiv effekt.

Det vetenskapliga underlaget visade *Måttlig tillförlitlighet* (+++).

## Referenser

1. American Psychiatric A, American Psychiatric Association DSMTF. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: Arlington, VA : American Psychiatric Association; 2013.
2. Folkhälsomyndigheten. Statistik om psykisk hälsa i Sverige 2022 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/psykisk-halsa-och-suicidprevention/statistik-psykisk-halsa/#>].
3. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2021;398(10312):1700-12.
4. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of Psychiatric Research*. 2020;126:134-40.
5. WHO. Depression and Other Common Mental Disorders - Global Health Estimates 2017.
6. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617-27.
7. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Spencer DC, et al. Major depression symptoms in primary care and psychiatric care settings: a cross-sectional analysis. *Ann Fam Med*. 2007;5(2):126-34.
8. Ekman M, Granström O, Omérov S, Jacob J, Landén M. The societal cost of depression: evidence from 10,000 Swedish patients in psychiatric care. *J Affect Disord*. 2013;150(3):790-7.
9. Papadaki A, Nolen-Doerr E, Mantzoros CS. The Effect of the Mediterranean Diet on Metabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials in Adults. *Nutrients* [Internet]. 2020; 12(11).
10. Rosato V, Temple NJ, La Vecchia C, Castellan G, Tavani A, Guercio V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr*. 2019;58(1):173-91.
11. Schwingshackl L, Hoffmann G. Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk? *Curr Nutr Rep*. 2016;5:9-17.
12. Lăcătușu CM, Grigorescu ED, Floria M, Onofriescu A, Mihai BM. The Mediterranean Diet: From an Environment-Driven Food Culture to an Emerging Medical Prescription. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(6).
13. Aroni Y, Berry EM. Chapter 1 - On the Origins and Evolution of the Mediterranean Diet. In: Preedy VR, Watson RR, editors. *The Mediterranean Diet*. San Diego: Academic Press; 2015. p. 3-11.
14. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6 Suppl):1402s-6s.
15. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2019;124(5):779-98.
16. Zhou Q, Wang Y, Han X, Fu S, Zhu C, Chen Q. Efficacy of Resveratrol Supplementation on Glucose and Lipid Metabolism: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Frontiers in Physiology*. 2022;13.

17. Ultraprocessad mat [Internet]. Livsmedelsverket; [cited 2023 4 maj]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/mat-och-dryck/ultraprocessad-mat>.
18. Lane MM, Gamage E, Travica N, Dissanayaka T, Ashtree DN, Gauci S, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Mental Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2022;14(13).
19. Yin W, Löf M, Chen R, Hultman CM, Fang F, Sandin S. Mediterranean diet and depression: a population-based cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2021;18(1):153.
20. Thesing CS, Bot M, Milaneschi Y, Giltay EJ, Penninx B. Omega-3 and omega-6 fatty acid levels in depressive and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;87:53-62.
21. LaChance LR, Ramsey D. Antidepressant foods: An evidence-based nutrient profiling system for depression. *World J Psychiatry*. 2018;8(3):97-104.
22. Bayes J, Schloss J, Sibbritt D. Effects of Polyphenols in a Mediterranean Diet on Symptoms of Depression: A Systematic Literature Review. *Adv Nutr*. 2020;11(3):602-15.
23. Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(7):568-78.
24. Guasch-Ferré M, Willett WC. The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. *Journal of Internal Medicine*. 2021;290(3):549-66.
25. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ : British Medical Journal*. 2013;346:f1326.
26. Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, Mihas CC, Dimitriadis KS, Sotiropoulou LI, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2020;11(5):1150-60.
27. Freckmann G, Hagenlocher S, Baumstark A, Jendrike N, Gillen RC, Rössner K, et al. Continuous glucose profiles in healthy subjects under everyday life conditions and after different meals. *J Diabetes Sci Technol*. 2007;1(5):695-703.
28. Yang Y, Zhao LG, Wu QJ, Ma X, Xiang YB. Association between dietary fiber and lower risk of all-cause mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Epidemiol*. 2015;181(2):83-91.
29. Fu J, Zheng Y, Gao Y, Xu W. Dietary Fiber Intake and Gut Microbiota in Human Health. *Microorganisms*. 2022;10(12).
30. Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *J Am Oil Chem Soc*. 1998;75(2):199-212.
31. Shafiei F, Salari-Moghaddam A, Larijani B, Esmailzadeh A. Adherence to the Mediterranean diet and risk of depression: a systematic review and updated meta-analysis of observational studies. *Nutrition Reviews*. 2019;77(4):230-9.
32. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med*. 2013;11:208.
33. Oei TPS, Sawang S, Goh YW, Mukhtar F. Using the Depression Anxiety Stress Scale 21 (DASS-21) across cultures. *International Journal of Psychology*. 2013;48(6):1018-29.
34. Lee J, Lee EH, Moon SH. Systematic review of the measurement properties of the Depression Anxiety Stress Scales-21 by applying updated COSMIN methodology. *Qual Life Res*. 2019;28(9):2325-39.
35. Wang YP, Gorenstein C. Assessment of depression in medical patients: a systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(9):1274-87.
36. García-Batista ZE, Guerra-Peña K, Cano-Vindel A, Herrera-Martínez SX, Medrano LA. Validity and reliability of the Beck Depression Inventory (BDI-II) in general and hospital population of Dominican Republic. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199750.
37. Hudgens S, Floden L, Blackowicz M, Jamieson C, Popova V, Fedgchin M, et al. Meaningful Change in Depression Symptoms Assessed with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) Among Patients with Treatment

- Resistant Depression in Two, Randomized, Double-blind, Active-controlled Trials of Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant. *J Affect Disord.* 2021;281:767-75.
38. van Ballegooijen W, Riper H, Cuijpers P, van Oppen P, Smit JH. Validation of online psychometric instruments for common mental health disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):45.
  39. Wang YH, Li JQ, Shi JF, Que JY, Liu JJ, Lappin JM, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry.* 2020;25(7):1487-99.
  40. Bădescu SV, Tătaru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zahiu DM, Zăgrean AM, et al. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life.* 2016;9(2):120-5.
  41. SBU. Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas intervention (ITT)). 2020.
  42. Grade Handbook [Internet]. Guideline Development Tool; [cited 2023 4 maj]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.fzuoa9x107cu>.
  43. Bot M, Brouwer IA, Roca M, Kohls E, Penninx B, Watkins E, et al. Effect of Multinutrient Supplementation and Food-Related Behavioral Activation Therapy on Prevention of Major Depressive Disorder Among Overweight or Obese Adults With Subsyndromal Depressive Symptoms: The MoodFOOD Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2019;321(9):858-68.
  44. García A, Yáñez AM, Bennasar-Veny M, Navarro C, Salva J, Ibarra O, et al. Efficacy of an adjuvant non-face-to-face multimodal lifestyle modification program for patients with treatment-resistant major depression: A randomized controlled trial. *Psychiatry Res.* 2023;319:114975.
  45. Hardman RJ, Meyer D, Kennedy G, Macpherson H, Scholey AB, Pipingas A. Findings of a Pilot Study Investigating the Effects of Mediterranean Diet and Aerobic Exercise on Cognition in Cognitively Healthy Older People Living Independently within Aged-Care Facilities: The Lifestyle Intervention in Independent Living Aged Care (LIILAC) Study. *Curr Dev Nutr.* 2020;4(5):nzaa077.
  46. García-Toro M, Ibarra O, Gili M, Salva J, Monzón S, Vives M, et al. Effectiveness of hygienic-dietary recommendations as enhancers of antidepressant treatment in patients with Depression: Study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Public Health.* 2010;10(1):404.
  47. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. Food patterns and the prevention of depression. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(2):139-46.
  48. Aguilar-Latorre A, Pérez Algorta G, Navarro-Guzmán C, Serrano-Ripoll MJ, Oliván-Blázquez B. Effectiveness of a lifestyle modification programme in the treatment of depression symptoms in primary care. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:954644.
  49. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry.* 2019;24(7):965-86.
  50. Wade AT, Davis CR, Dyer KA, Hodgson JM, Woodman RJ, Keage HAD, et al. A Mediterranean diet supplemented with dairy foods improves mood and processing speed in an Australian sample: results from the MedDairy randomized controlled trial. *Nutr Neurosci.* 2020;23(8):646-58.
  51. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(12):1318-25.
  52. Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, Itsiopoulos C, et al. A 6-month randomised controlled trial investigating effects of Mediterranean-style diet and fish oil supplementation on dietary behaviour change, mental and cardiometabolic health and health-related quality of life in adults with depression (HELFIMED): study protocol. *BMC Nutrition.* 2016;2(1):52.
  53. Sánchez-Villegas A, Cabrera-Suárez B, Molero P, González-Pinto A, Chiclana-Actis C, Cabrera C, et al. Preventing the recurrence of depression with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil. The PREDI-DEP trial: study protocol. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):63.
  54. Paans NPG, Bot M, Brouwer IA, Visser M, Gili M, Roca M, et al. Effects of food-related behavioral activation therapy on eating styles, diet quality and body weight change: Results from the MoodFOOD Randomized Clinical Trial. *J Psychosom Res.* 2020;137:110206.

55. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Medicine*. 2017;15(1):23.
56. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr Neurosci*. 2019;22(7):474-87.
57. Bayes J, Schloss J, Sibbritt D. The effect of a Mediterranean diet on the symptoms of depression in young males (the "AMMEND: A Mediterranean Diet in MEN with Depression" study): a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(2):572-80.
58. Mead N, Lester H, Chew-Graham C, Gask L, Bower P. Effects of befriending on depressive symptoms and distress: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2010;196(2):96-101.
59. Joyce S, Megan C, Stefan P. Effectiveness of befriending interventions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(4):e014304.
60. Livsmedelsverket. Nordic nutrition recommendations 2012 2013 [5:[Available from: <https://www.norden.org/en/publication/nordic-nutrition-recommendations-2012>].
61. Sohrabi N, Kashanian M, Ghafoori SS, Malakouti SK. Evaluation of the effect of omega-3 fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome: "a pilot trial". *Complement Ther Med*. 2013;21(3):141-6.
62. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramanieapillai M, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):190.
63. Msetfi R, Kornbrot D, Halbrook YJ, Senan S. Sense of Control and Depression during Public Health Restrictions and the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21).
64. Maß R, Schottke ML, Müller M, Lübbers F, Müller-Alcazar A, Kolbeck S, et al. [Self-Responsibility: Relationship with Depression and Anxiety and Relevance for the Treatment Outcome of Inpatients with Major Depression]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2022;72(2):78-86.
65. Keller HH, Gibbs A, Wong S, Vanderkooy PD, Hedley M. Men can cook! Development, implementation, and evaluation of a senior men's cooking group. *J Nutr Elder*. 2004;24(1):71-87.
66. Pu J, Hou H, Ma R. Direct and Indirect Effects of Self-efficacy on Depression: The Mediating Role of Dispositional Optimism. *Current Psychology*. 2017;36(3):410-6.
67. Noah A, Truswell AS. There are many Mediterranean diets. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2001;10(1):2-9.
68. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Meat consumption and cancer risk: a critical review of published meta-analyses. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:1-14.
69. Osman A, Wong JL, Bagge CL, Freedenthal S, Gutierrez PM, Lozano G. The Depression Anxiety Stress Scales—21 (DASS-21): Further Examination of Dimensions, Scale Reliability, and Correlates. *Journal of Clinical Psychology*. 2012;68(12):1322-38.
70. Kjærgaard M, Arfwedson Wang CE, Waterloo K, Jorde R. A study of the psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II, the Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale, and the Hospital Anxiety and Depression Scale in a sample from a healthy population. *Scandinavian Journal of Psychology*. 2014;55(1):83-9.
71. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE, Whelan K. The challenges of control groups, placebos and blinding in clinical trials of dietary interventions. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2017;76(3):203-12.
72. Walter HJ, Abright AR, Bukstein OG, Diamond J, Keable H, Ripperger-Suhler J, et al. Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Major and Persistent Depressive Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(5):479-502.

73. Stuart AL, Pasco JA, Jacka FN, Brennan SL, Berk M, Williams LJ. Comparison of self-report and structured clinical interview in the identification of depression. *Comprehensive Psychiatry*. 2014;55(4):866-9.
74. Tong TYN, Imamura F, Monsivais P, Brage S, Griffin SJ, Wareham NJ, et al. Dietary cost associated with adherence to the Mediterranean diet, and its variation by socio-economic factors in the UK Fenland Study. *Br J Nutr*. 2018;119(6):685-94.
75. Nelson ME, Hamm MW, Hu FB, Abrams SA, Griffin TS. Alignment of Healthy Dietary Patterns and Environmental Sustainability: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2016;7(6):1005-25.
76. Fisk och skaldjur [Internet]. Livsmedelsverket; [cited 2023 4 maj]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/miljo/miljosmarta-matval2/fisk-och-skaldjur>.
77. Kostråden - hitta ditt sätt [Internet]. Livsmedelsverket; [cited 2023 4 maj]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/kostrad/rad-om-bra-mat-hitta-ditt-satt/kott-och-chark>.
78. Avital K, Buch A, Hollander I, Brickner T, Goldbourt U. Adherence to a Mediterranean diet by vegetarians and vegans as compared to omnivores. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2020;71(3):378-87.
79. Adamsson V, Reumark A, Fredriksson IB, Hammarström E, Vessby B, Johansson G, et al. Effects of a healthy Nordic diet on cardiovascular risk factors in hypercholesterolaemic subjects: a randomized controlled trial (NORDIET). *J Intern Med*. 2011;269(2):150-9.
80. Globala målen [Internet]. Sverige: United Nations Development Programme; [cited 2023 4 maj]. Available from: <https://www.globalamalen.se/om-globala-malen/>.
81. Sustainable development goals [Internet]. United Nations; [cited 2023 4 maj]. Available from: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/health/>.
82. Seidler ZE, Dawes AJ, Rice SM, Oliffe JL, Dhillon HM. The role of masculinity in men's help-seeking for depression: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2016;49:106-18.
83. Alkerwi A, Vernier C, Sauvageot N, Crichton GE, Elias MF. Demographic and socioeconomic disparity in nutrition: application of a novel Correlated Component Regression approach. *BMJ Open*. 2015;5(5):e006814.

## Bilaga 1. Sökstrategi

Sökning	Databas	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar
Datum 230320	PubMed	((("Mediterranean diet"[Title/Abstract]) AND (Depression[Title/Abstract]) ) AND (rct[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract])	Abstract	65
Datum 230320	Scopus	( TITLE-ABS-KEY ( "Mediterranean diet" ) AND TITLE-ABS-KEY ( depression ) AND TITLE-ABS-KEY ( rct OR random* ) )		166
Totalt antal artiklar*				231

\*inklusive dubletter