

CURE INTEGRATE

Alimentazione, esercizio fisico e gestione dello stress nel trattamento e prevenzione dei disturbi psichiatrici. Una review narrativa a indirizzo psiconeuroendocrinoimmunologico¹.

Francesco Bottaccioli ^{1,2}, Anna Giulia Bottaccioli ^{2,3}, Enrica Marzola⁴, Paola Longo ⁴, Andrea Minelli ⁵ e Giovanni Abbate-Daga ^{4,*}

1 Dipartimento di Scienze della Salute e dell'Ambiente dell'Università dell'Aquila, 67100 L'Aquila, Italia; francesco.bottaccioli@gmail.com

2 Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia (SIPNEI), 00195 Roma, Italia; annagiulia.bottaccioli@gmail.com

3 Facoltà di Psicologia, Università "Vita e Salute" San Raffaele, 20132 Milano, Italia

4 Centro per la Diagnosi e la Cura dei Disturbi del Comportamento Alimentare, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, 10126 Torino, Italia; enrica.marzola@unito.it (E.M.); paola.longo@unito.it (P.L.)

5 Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università di Urbino Carlo Bo, 61029 Urbino, Italia; andrea.minelli@uniurb.it

* Corrispondenza: giovanni.abbatedaga@unito.it

Abstract: la psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI) integra le conoscenze acquisite dall'endocrinologia, l'immunologia, le neuroscienze e la psicologia a partire dagli anni '30 del Novecento. Con la PNEI emerge un modello di ricerca e interpretazione della salute e della malattia che considera il corpo umano come un'unità strutturata e interconnessa in cui i sistemi psicologici e biologici si influenzano reciprocamente. Nell'ottica PNEI, molti fattori possono influenzare la salute mentale, con il coinvolgimento del sistema endocrino nel mediare gli effetti dello stress ambientale sulla salute mentale e l'infiammazione nell'insorgenza e nel decorso dei disturbi psichiatrici visti come il risultato di condizioni e comportamenti individuali e collettivi. Tra questi, l'alimentazione è uno dei canali attraverso cui l'ambiente influenza la fisiologia: infatti diverse ricerche hanno dimostrato che molti elementi (per es. probiotici, olio di pesce, zinco) hanno un effetto positivo sui disturbi mentali divenendo così possibili agenti adiuvanti nel trattamento. Nello stesso modo, l'attività fisica può attenuare lievi sintomi depressivi, mentre uno stress prolungato aumenta il rischio di psicopatologia. Complessivamente, l'approccio PNEI può informare le strategie per la prevenzione e il trattamento anche nel campo della cura della salute mentale

Parole chiave: sistema endocrino; alimentazione; attività fisica; psichiatria; infiammazione; depressione; ansia.

¹ Questo articolo è la traduzione dall'originale inglese di Francesco Bottaccioli, Anna G. Bottaccioli, Enrica Marzola, Paola Longo, Andrea Minelli, and Giovanni Abbate-Daga. 2021. "Nutrition, Exercise, and Stress Management for Treatment and Prevention of Psychiatric Disorders. A Narrative Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based" *Endocrines* 2, no. 3: 226-240. <https://doi.org/10.3390/endocrines2030022>. La traduzione è di Patrizia Stirgwort, la revisione scientifica della traduzione è di Paola Longo, Università di Torino.

1. INTRODUZIONE

A partire dal XIX secolo i disturbi e le malattie della mente sono stati distinti in disturbi neurologici e psichiatrici e affidati ai due diversi approcci medici. Per definizione, i disturbi neurologici sono il risultato di una lesione cerebrale e, negli ultimi secoli, hanno raggiunto lo status di vere e proprie patologie. Diversamente, i disturbi psichiatrici sono stati a lungo nell'ombra della definizione di sintomi mentali "senza lesione cerebrale focale". Nell'ultimo secolo si è assistito ad uno spostamento dal dominio della psichiatria psicoanalitica a quello della psichiatria biologica e della psicofarmacologia. Il punto di svolta per la psichiatria è avvenuto verso la fine degli anni '70, quando l'Associazione Americana di Psichiatria¹ parlando attraverso il suo presidente Melvin Shabshin si impegnò, "in uno sforzo vigoroso per ri-medicalizzare la psichiatria" combattendo su due fronti: contro lo storico potere della psicanalisi e la nascente minaccia mortale rappresentata dall'antipsichiatria². Con la terza edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM) pubblicata nel 1980, si è raggiunta la completa adesione della Psichiatria al modello biomedico. La crisi dell'identità psichiatrica sembrava essersi definitivamente risolta. Tuttavia, dopo due decenni di apparente trionfo, la crisi è riemersa.

Gardner C. Kleinman A. ha scritto sul *New England Journal of Medicine*: "La psichiatria biologica ha di gran lunga fallito nel fornire un modello teorico comprensivo di qualsiasi disturbo psichiatrico maggiore, qualsiasi test che possa essere usato in clinica per diagnosticare disturbi psichiatrici chiaramente definiti, o qualsiasi principio guida per la sostituzione dell'uso empirico dei farmaci con trattamenti somatici"³.

Le promesse della psichiatria biologica, basata su un uso esteso e puntuale di farmaci psicotropi, si sono infrante contro la ricerca empirica controllata che ha documentato un'efficacia insufficiente delle molecole proposte negli ultimi 50 anni a fronte di significativi effetti avversi su numerosi sistemi, tra cui il sistema nervoso centrale, e, se usati oltre il tempo necessario⁴, e di specifici difetti congeniti come nel caso degli antidepressivi assunti durante la gravidanza⁵.

Certamente "la conoscenza biologica è fondamentale per una buona psichiatria"³ ma quale biologia? La biologia umana viene modulata dall'attività mentale. Le ricerche in vivo sul cervello umano, attraverso l'imaging cerebrale, hanno dimostrato che gli interventi psicologici hanno effetti sulla struttura funzionale e anatomica dei circuiti cerebrali⁶. Inoltre, la ricerca epigenetica ha ulteriormente dimostrato che interventi di natura psicologica e le tecniche mente-corpo inducono cambiamenti nell'espressione genica che codifica i ricettori cerebrali e i neurotrasmettitori, fornendo così una spiegazione scientifica sui meccanismi di azione degli interventi psicologici efficaci nel trattamento dei disturbi mentali^{7,8}. Allo stesso tempo, l'alimentazione e l'attività fisica giocano un ruolo importante nella modulazione degli stati mentali ed emotivi. Le prove dell'efficacia sono ormai numerose, come dimostrato dagli studi che descrivono i vantaggi della somministrazione di certi nutrienti come terapie di potenziamento, e gli effetti positivi dell'attività fisica sulla plasticità cerebrale e l'epigenetica^{9,12}. Non è più possibile ignorare queste evidenze per coloro che si occupano della salute mentale sia come singoli professionisti che come strutture sanitarie apposite.

Un ostacolo all'accettazione di questa evidenza è rappresentato dal paradigma biomedico riduzionista che separa la mente dal corpo e la società dalla biologia.

In un recente commento, Armstrong e Asch¹³ hanno sottolineato i due opposti modelli della malattia, sociale e biologico, che hanno dominato l'approccio medico per più di un secolo. Secondo gli Autori, questo divario ha limitato l'impatto delle conquiste biomediche.

Alla luce di queste evidenze, è necessaria una visione più integrata della medicina, un paradigma diverso che consideri tutti gli aspetti attivi nel contribuire alla salute dell'individuo, compreso il ruolo del sistema endocrino. Questo paradigma può essere concettualizzato come Psiconeuroendocrinoimmunologia.

La Psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI) riunisce in un unico modello il sapere acquisito a partire dal 1930 da endocrinologia, immunologia, neuroscienze e psicologia. Il modello PNEI di salute e malattia considera il corpo umano come un'unità complessa e interconnessa dove il sistema psicologico e biologico si coordinano reciprocamente. I nuovi approcci integrati forniscono le basi teoriche e pratiche per la prevenzione e il trattamento di malattie non-trasmissibili, quelle di competenza sia degli internisti che degli psichiatri; allo stesso modo, permettono di oltrepassare il contrasto storico-filosofico tra mente e corpo e superare il riduzionismo del Ventesimo secolo che assegna il corpo alla medicina e la psiche alla psicologia.

Questa review narrativa sull'alimentazione, esercizio fisico, gestione dello stress per il trattamento e la prevenzione dei disturbi psichiatrici si basa quindi sulla Psiconeuroendocrinoimmunologia prestando particolare attenzione allo stress e al sistema endocrino.

2. Un nuovo modello psicopatologico

In questi anni la biologia sta vivendo un momento entusiasmante, in cui si sta colmando l'abisso che ha separato l'area della biologia umana da quella della storia sociale. Le scienze biologiche sono il motore di una rivoluzione storica. Il paradigma riduzionista e deterministico ha lasciato spazio a una nuova visione che non considera più il genoma come il quartiere generale che impartisce istruzioni all'organismo, ma piuttosto come un dispositivo adattativo che risponde alle esigenze ambientali regolando l'espressione genica. L'epigenetica è una scienza in rapida espansione che ricerca i meccanismi molecolari attraverso cui l'ambiente e la vita individuale agiscono sulla base dell'informazione contenuta nel genoma. Queste nuove linee di ricerca mettono in luce le relazioni esistenti tra le primissime fasi di vita, a partire dal concepimento, e la salute del bambino e dell'adulto¹⁴. Esse forniscono una spiegazione riguardo i meccanismi molecolari conseguenti allo stress e all'infiammazione attraverso cui specifici fattori (inquinamento, dieta, stile di vita sedentario, stress, posizione sociale, genere) influenzano la nostra salute mentale.

L'equilibrio mentale può essere influenzato da una varietà di fattori: endogeni e biologici quali il microbiota e il sistema immunitario¹⁵, ambientali come l'esposizione all'inquinamento¹⁶, comportamentali come l'alimentazione¹⁷ e uno stile di vita sedentario^{18,19}, e dalla condizione sociale^{20,21}.

In quest'ottica il sistema endocrino gioca un ruolo cruciale nel mediare gli effetti dello stress ambientale sulla salute degli individui attraverso effetti diretti²² e modificazioni epigenetiche.

In breve è possibile portare all'attenzione della medicina contemporanea la valutazione dell'individuo nel suo insieme (vedi Figura 1 che mostra come esempio la depressione).

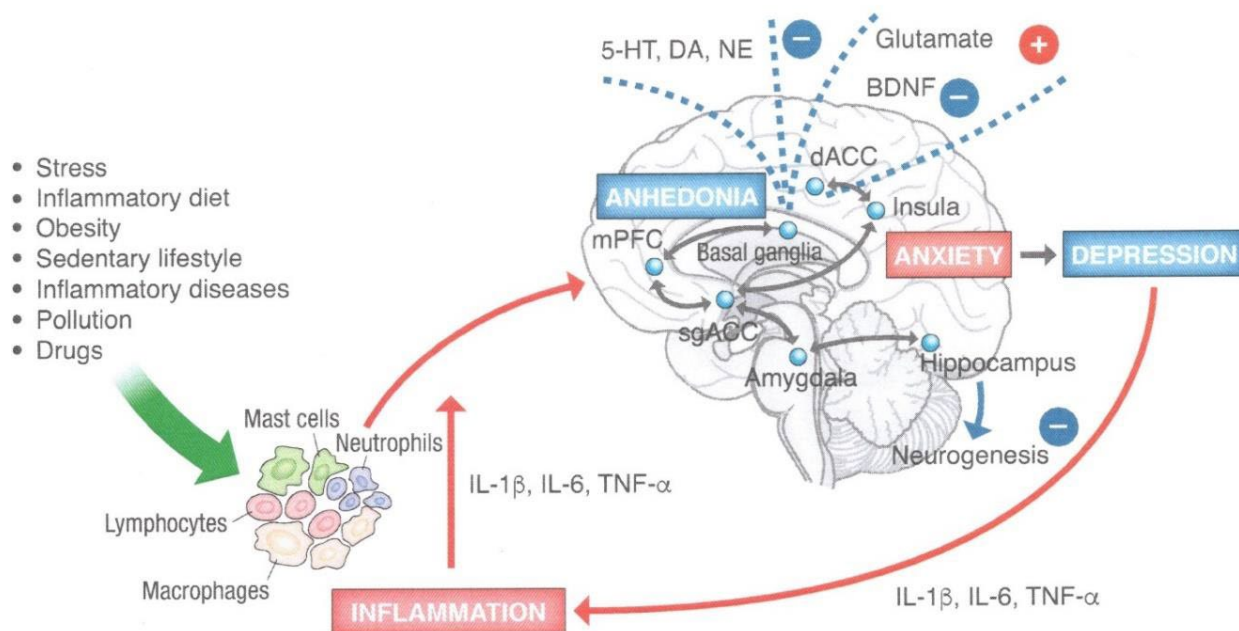


Fig.1

La relazione bidirezionale tra depressione e infiammazione. L'immagine illustra gli effetti di diversi fattori infiammatori iniziando dallo stress. Il rilascio di citochine infiammatorie da parte delle cellule immunitarie altera il metabolismo di fondamentali neurotrasmettitori come la serotonina, la norepinefrina, dopamina, BDNF e il glutammato riducendo i livelli dei primi quattro e aumentando quelli dell'ultimo. Queste alterazioni influenzano negativamente l'attività delle aree strategiche del cervello e le loro connessioni. Questo comporta conseguenze sia a livello psicologico con l'incapacità di provare piacere (anedonia), ansia, depressione, scarsa stima di se stessi; sia a livello biologico, con alterazioni nella corteccia prefrontale mediale, corteccia cingolata anteriore, gangli basali, amigdala, ippocampo, lobo dell'insula.

5HT=serotonina; BDNF= fattore neurotrofico cerebrale; DA= dopamina; dACC= corteccia cingolata dorsale anteriore; mPFC= corteccia prefrontale mediale; NE= noradrenalina; sgACC= corteccia cingolata subgenuale anteriore.

Ristampa con permesso di F. Bottaccioli, A.G. Bottaccioli (2020) Copyright 2020 Edra.

3. La mente infiammata

L'immunopsichiatria è un'emergente area di ricerca che indaga il ruolo della disregolazione immunitaria nella patogenesi dei disturbi mentali con particolare riguardo alla depressione^{24,25}. Recentemente diverse meta-analisi hanno descritto la depressione clinica come uno stato pro-infiammatorio^{26,27} e l'aggiunta di anti-infiammatori al trattamento standard ha mostrato un miglioramento dei disturbi psicotici²⁸. Le due dimensioni, psicologica e biologica, devono sempre essere considerate insieme; solamente così si può spiegare perché

l'infiammazione può, per esempio, rendere una persona meno propensa alla novità (alterando l'ippocampo e la substantia nigra)²⁹ e più incline a vedere pericoli piuttosto che opportunità (alterando lo striato ventrale)³⁰, come hanno mostrato studi sperimentali su volontari sani sottoposti a stimoli infiammatori mentre il loro cervello veniva scannerizzato con la risonanza magnetica funzionale.

Tuttavia, visti i risultati dei nuovi studi sul ruolo dell'infiammazione, la ricerca e la clinica pratica, sotto la spinta poderosa dell'industria farmaceutica, potrebbero voler proporre l'uso di farmaci antinfiammatori, tradizionali o nuovi, da abbinare agli psicofarmaci. Questa opzione, nel caso degli antinfiammatori tradizionali, non è scevra di rischi, come è stato documentato in un ampio studio svolto sulla popolazione danese³¹ che indica addirittura un aumento della mortalità, specialmente per cause cardiovascolari, legato alla combinazione di antidepressivi e alcuni antinfiammatori, incluso il diclofenac e il paracetamolo. Un rischio che si aggiungerebbe a una spesa esorbitante se si decidesse di diffondere l'uso di anticorpi monoclonali anti-TNF- α , come è stato proposto da diversi gruppi.

L'infiammazione, come via principale che influenza la genesi e il consolidamento dei disturbi mentali, si verifica non solo come risultato dello stress, ma è anche derivante da condizioni e comportamenti individuali (obesità, malattie infiammatorie, dieta infiammatoria, stile di vita sedentario, assunzione di farmaci e droghe)³² e collettivi (come l'inquinamento). Di seguito esaminiamo le principali evidenze fisiologiche e cliniche sulla nutrizione, l'esercizio fisico e la gestione dello stress nel trattamento e prevenzione dei disturbi psichiatrici.

4. Nutrizione

“Ci sono crescenti prove scientifiche che mostrano che modifiche nell'alimentazione hanno forti effetti sia positivi che negativi sulla salute nel corso della propria vita” – ha scritto l'Organizzazione Mondiale della Salute in un documento³³ del 2003 suggerendo il ritorno della centralità della nutrizione per la salute umana dopo il suo black-out nella seconda metà del XX secolo. Un altro recente progresso degno di nota è rappresentato dalla ricerca epigenetica. L'epigenetica è lo studio dei cambiamenti nell'espressione genica che non sono causati da mutazioni genetiche e che possono essere ereditabili. L'epigenetica si riferisce a un modello di espressione genica che condiziona l'attività cellulare in risposta a stimoli ambientali. Tutte le cellule possono ricevere un'impronta epigenetica: neuroni, cellule immunitarie, cellule dei tessuti di vari organi. È un cambiamento adattativo. Questo tipo di impronta, legato allo stato di salute dell'organismo, può essere reversibile: questo punto è molto importante perché significa che un cambiamento in un determinato comportamento (dieta, stress, farmaci) può riprogrammare la struttura della cellula.

La ricerca epigenetica conduce ad una nuova visione del cibo tradizionalmente considerato fonte di energia e fornitore di elementi per rigenerare i tessuti, combustibile da bruciare per svolgere le attività del corpo ed elemento costitutivo per sostenere e mantenere il corpo umano. Il cibo è altresì uno dei principali modi in cui l'ambiente, metodicamente, plasma l'epigenoma e in questo modo influenza le risposte adattative, il metabolismo, il sistema immunitario e il cervello, in breve, l'intera fisiologia del corpo.

Negli ultimi decenni, la nutrizione è diventata un argomento di grande interesse nella psichiatria³⁴ sia perché le persone con disturbi psichiatrici gravi hanno un'alimentazione di scarsa qualità, sia perché è ormai chiaro che la dieta può influenzare positivamente gli stati mentali e i

sintomi psichiatrici. In una ricerca innovativa pubblicata nel 2008 è stato mostrato che un eccessivo importo calorico causa un'inflammatione dell'ipotalamo³⁵, un'area cerebrale cruciale sia per l'equilibrio energetico che per il sistema endocrino, incluso il sistema di controllo dello stress. Inoltre, ulteriori vie biologiche potrebbero plausibilmente collegare la dieta con la salute mentale: infiammazione, stress ossidativo, alterazione dell'attività mitocondriale, metabolismo del triptofano-chinurenina, composizione del microbiota intestinale³⁶.

È stato documentato che il consumo di carne rossa aumenta l'inflammatione. Una meta-analisi basata su 241.738 partecipanti ha mostrato una significativa associazione tra il consumo di carne rossa e carne processata e il rischio di depressione³⁷. Recentemente, è stato dimostrato che una dieta ricca di grassi innalza i livelli del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) che favorisce l'inflammatione ipotalamica e la resistenza all'insulina³⁸. Il GIP è un ormone derivato dall'intestino.

Sebbene scarsamente considerato nella formazione dei medici³⁹, l'asse intestino-cervello ha guadagnato un posto di primaria importanza nella ricerca neuroscientifica che ne evidenzia la relazione bidirezionale⁴⁰: il cervello controlla la sensazione di fame e sazietà e l'intestino influenza la modulazione del comportamento sociale, le emozioni e la risposta allo stress. Il quadro si è completato ulteriormente con lo studio del microbiota intestinale che comprende vasti ecosistemi composti da un numero esorbitante di microbi, tra cui virus, funghi e batteri. Essi svolgono diversi ruoli importanti nella digestione, nel metabolismo, nella sintesi di vitamine e acidi grassi a catena corta (SCFA) e nella regolazione immunitaria. Numerose sostanze neuroattive vengono rilasciate dal microbiota e, attraverso la circolazione sanguigna e le fibre nervose autonome (il nervo vago in particolare) raggiungono il cervello. Queste sostanze sono i neurotrasmettitori (GABA, dopamina, noradrenalina, acetilcolina); SCFA, tra cui l'acetato, il butirrato, propionato e lattato, acidi biliari e metaboliti del triptofano. Inoltre, la mucosa intestinale ospita una larga porzione del sistema immunitario denominata sistema immunitario della mucosa che è in stretto contatto con il microbiota, e ne controlla i suoi ceppi potenzialmente patogenici. Una presenza eccessiva di questi ultimi può causare una risposta infiammatoria che può essere acuita da un'alterazione della barriera intestinale. Lo stress, con sovrapproduzione di cortisolo, rende le pareti intestinali maggiormente permeabili (leaky gut) ai microorganismi aumentando le citochine pro-infiammatorie che possono poi mandare segnali al cervello attraverso il sistema circolatorio e quello autonomo⁴¹.

Alla luce di ciò, un termine più appropriato per l'asse intestino-cervello è asse microbiota-intestino-cervello. Le alterazioni del microbiota intestinale sono state correlate a disturbi dell'umore, ansia e depressione, e a schizofrenia, disturbo bipolare, anoressia nervosa, e altre patologie neuropsichiatriche come la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, i disturbi dello spettro autistico e la sclerosi multipla⁴².

Secondo una revisione recente, il microbiota intestinale di pazienti affetti da depressione maggiore (MDD) mostra profondi cambiamenti tassonomici associati a un aumento dei prodotti pro-infiammatori batterici, ridotta sintesi di acidi grassi a catena corta (SCFA), ridotta integrità della barriera intestinale e alterata produzione dei neurotrasmettitori⁴³.

La ricerca scientifica sul butirrato, un acido grasso a catena corta derivato dalla fermentazione batterica intestinale delle fibre alimentari, ha dimostrato che esso migliora l'apprendimento e la memoria in modelli animali attraverso cambiamenti epigenetici molecolari nelle code degli istoni. Modelli sperimentali forniti da Leclercq et al. hanno mostrato che il

trapianto di microbiota intestinale da pazienti alcolisti a topi privi di germi riduce la sintesi di acido β -idrossibutirrico e influenza il metabolismo del tessuto epatico e adiposo con conseguente alterazioni neurologiche e comportamentali nei topi riceventi⁴⁴. In conclusione, una dieta anti-infiammatoria, come la dieta mediterranea⁴⁵, può influenzare positivamente la salute mentale modulando l'infiammazione, lo stress ossidativo, i metaboliti del microbiota, e altre vie che dai sistemi periferici raggiungono il cervello.

5. Nutraceutici e integratori alimentari

5.1 I probiotici

Dynan (2103) ha proposto di classificare i probiotici che influenzano l'umore e lo stato cognitivo come psicobiotici⁴⁶. Di recente,⁴⁷ è stato proposto di includere nella classe degli psicobiotici tutti i probiotici e i prebiotici che influiscono sulla relazione microbiota-cervello. Gli organismi riconosciuti come agenti con funzione psicotrope sono: *Streptococcus thermophiles*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*, e altri⁴⁸.

Uno studio clinico condotto su 22 volontari sani ha dimostrato che una terapia di quattro settimane con probiotici a base di *Bifidobacterium longum* riduce ansia e stress, e migliora la secrezione di cortisolo e la memoria visuo-spaziale⁴⁹.

In uno studio randomizzato controllato con un placebo, l'assunzione di 3 gr al giorno di una sospensione orale con 9 ceppi probiotici per 12 settimane ha ridotto significativamente l'ansia in soggetti con fattori di rischio infiammatorio⁵⁰. Tuttavia, per confermare questi risultati preliminari sono necessari ulteriori studi randomizzati controllati (RTC).

Di recente il gruppo di Cryan e Dynan ha condotto una revisione sistematica individuando nove RCTs. Quattro studi includevano pazienti con schizofrenia, cinque RCT reclutavano pazienti con depressione, e uno comprendeva pazienti con disturbo d' ansia generalizzato (GAS). Gli autori dell'analisi hanno concluso che, nonostante un basso *effect size*, i probiotici potrebbero migliorare i sintomi depressivi e l'ansia; non si sono avuti invece risultati significativi sulla schizofrenia.

Una meta analisi comprendente dieci studi clinici e 685 soggetti è stata condotta per studiare l'efficacia dei probiotici su partecipanti sotto condizioni di stress o con diagnosi di depressione e ansia⁵¹. L'analisi sui sottogruppi ha dimostrato che i probiotici erano efficaci sui sintomi depressivi solo nei pazienti con diagnosi di depressione, mentre non sono stati osservati cambiamenti significativi nella condizione di sollecitazione dello stress e nei pazienti con ansia.

Al contrario, una revisione sistematica e una meta analisi di studi randomizzati con 1146 volontari hanno rivelato che i probiotici possono mitigare lo stress soggettivo, ma sono necessarie ulteriori prove da studi clinici per confermare questi risultati.

In conclusione, i probiotici sono promettenti come coadiuvanti nel trattamento dei disturbi mentali, in particolare della depressione, mentre ci sono molte meno evidenze riguardo l'ansia e i sintomi legati allo stress.

5.2 Olio di pesce

La famiglia di acidi polinsaturi a catena lunga (LCPUFA) omega-3 è il tipo di acido grasso più abbondante nell'olio di pesce. Le meta-analisi hanno dimostrato che, nelle persone affette da depressione e altri disturbi psichiatrici, si verifica una riduzione dei LCPUFA nella membrana cellulare⁵³. Alcuni studi randomizzati controllati hanno mostrato una netta superiorità degli omega-3 sul placebo (olio di oliva)⁵⁴, mentre una Cochrane Review non è giunta ad una conclusione definitiva poiché, sebbene la superiorità statistica degli omega-3 sia evidente rispetto al placebo, il significato clinico di questi risultati non è ancora chiaro⁵⁵. Tuttavia la International Society for Nutritional Psychiatry Research (ISNPR) ha raggiunto il massimo accordo riguardo l'integrazione orale degli omega-3 PUFA, raccomandandola come trattamento aggiuntivo negli adulti con diagnosi di depressione maggiore⁵⁶.

L'olio di pesce è anche stato testato nel trattamento di altri disturbi mentali come la schizofrenia, caratterizzata da un'elevata comorbidità di disturbi metabolici e infiammazione di basso grado. Uno studio randomizzato controllato di 12 settimane ha testato l'efficacia degli acidi grassi omega-3 nel ridurre i livelli dei trigliceridi e le citochine TNF- α su 80 pazienti affetti sia da schizofrenia che da sindrome metabolica che stavano assumendo olanzapina in monoterapia⁵⁷. In seguito, la stessa squadra di ricercatori ha dimostrato che l'integrazione di olio di pesce ha effetti benefici sulla funzionalità cognitiva in pazienti con schizofrenia e sindrome metabolica in comorbidità. Tale evidenza clinica è affiancata da un aumento del fattore neurotrofico di derivazione cerebrale (BDNF) e una riduzione dei livelli di TNF- α ⁵⁸.

Si sono realizzate scoperte promettenti nella ricerca sperimentale sulla somministrazione di acidi grassi omega-3 in diversi disturbi psichiatrici, tra cui la depressione, il disturbo bipolare, i disturbi della personalità, in soggetti ad elevato rischio di eventi psicotici, nel disturbo da deficit di attenzione e iperattività e nei disturbi dello spettro autistico. Una recente revisione sistematica ha definito promettenti i risultati iniziali in questo campo⁵⁹.

L'olio di pesce è stato studiato, inoltre, in relazione alla prevenzione del primo episodio psicotico (FEP, first-psychosis episode). Negli ultimi decenni, G. Paul Amminger (Università di Vienna) attualmente al Centre for Youth Mental Health dell'Università di Melbourne, ha condotto una serie di studi clinici e di laboratorio. Un primo studio controllato randomizzato ha dimostrato una riduzione nella comparsa del FPE nei soggetti considerati ad altissimo rischio che erano stati trattati con un'integrazione di olio di pesce⁶⁰. È stata osservata, inoltre, una significativa riduzione del rischio di transizione alla psicosi e alla morbidità psichiatrica in generale, con un tempo medio prolungato di 6,7 anni⁶¹. In uno studio successivo su 304 pazienti, l'integrazione di olio di pesce a un trattamento psicosociale di buona qualità non ha mostrato efficacia superiore per i PUFA omega-3. I risultati infatti sono stati ugualmente positivi sia nei gruppi PUFA omega-3 che nei gruppi placebo, con tassi bassi di transizione verso la psicosi e miglioramento sintomatico complessivo⁶². Tuttavia, l'analisi dei livelli di eritrociti PUFA nel gruppo degli omega-3 ha mostrato che l'indice omega-3 [derivato dal rapporto omega-6:omega-3, dove gli omega 3 sono rappresentati dal livello di acido docosaesaenoico (DHA) e acido eicosapentaenoico (EPA)] era correlato negativamente con i punteggi psicopatologici nonché coi sintomi psicotici, depressivi e maniacali⁶³.

Carenze nella membrana dei PUFA, in particolare della serie degli omega-3 (n-3), possono portare a uno scarso controllo dell'infiammazione cerebrale contribuendo a processi molecolari che sono alla base dei disturbi psicotici. Questa evidenza molecolare correlata all'infiammazione merita ulteriori ricerche e studi clinici.

5.3 Zinco

Questo minerale è un componente necessario per la sintesi di centinaia di enzimi e altre proteine. È richiesto per una corretta struttura e mantenimento delle membrane cellulari ed è coinvolto nella regolazione del network immuno-neuro-endocrino. Una sua carenza genera diverse conseguenze tra cui problemi neurologici. La carenza di zinco colpisce circa il 17% della popolazione globale⁶⁴. In uno studio giapponese, circa il 20% degli anziani e più di un terzo dei bambini al di sotto dei 4 anni riportava una carenza di zinco⁶⁵. Pazienti anziani e affetti da depressione mostrano carenze di zinco nel loro sangue. Studi su modelli animali e, negli ultimi dieci anni, studi su soggetti umani, hanno documentato l'efficacia dell'integrazione dello zinco in associazione al trattamento standard⁶⁷ o anche in monoterapia⁶⁸. Lo zinco sembra agire come un antagonista del glutammato a livello del recettore NMDA: in questo modo aumenta il BDNF, la plasticità neurale e la neurogenesi. Tuttavia, l'omeostasi cerebrale dello zinco è cruciale perché alti livelli di tale molecola sono associati a malattie neurodegenerative⁶⁹.

5.4 N-acetilcisteina (NAC)

Questa molecola ha un potente effetto antiossidante poiché viene sintetizzata con il glutatione, il maggiore tripeptide antiossidante a livello citoplasmatico nelle cellule. Il glutatione (GSH), infatti, svolge un ruolo fondamentale nel cervello in qualità di antiossidante. Di recente sono stati osservati bassi livelli di GSH in diverse malattie psichiatriche, incluse psicopatologie legate allo stress⁷⁰. La NAC è stata usata con effetti positivi in diversi disturbi psichiatrici (come depressione, schizofrenia, disturbo bipolare, disturbo ossessivo-compulsivo (OCD)). In uno studio randomizzato controllato con pazienti affetti da OCD, la NAC (2 gr. NAC al giorno) è stata somministrata a un gruppo in aggiunta all'antidepressivo fluvoxamina per 10 settimane; un altro gruppo ha assunto l'antidepressivo e un placebo. La documentazione dei sintomi a quattro, otto e dieci settimane, ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa dei sintomi nel gruppo NAC rispetto al placebo⁷¹. Altri studi randomizzati controllati hanno mostrato una moderata efficacia della NAC. Il trattamento con NAC raggiunge benefici clinici in alcuni casi di disturbo ossessivo compulsivo refrattario riducendo i sintomi di ansia nei pazienti con OCD resistente al trattamento⁷². Come rilevato nella recente presa di posizione dell'International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders, la NAC è coinvolta nella modulazione del segnale del glutammato implicato nella patogenesi del disturbo ossessivo-compulsivo⁷³.

Uno studio randomizzato controllato su circa 250 pazienti con depressione ha mostrato che, dopo 16 settimane di trattamento, l'aggiunta di 2 gr di NAC al giorno al trattamento standard (farmacologico o psicoterapeutico) produceva effetti superiori al placebo⁷⁴. Una revisione sistematica della NAC, invece, ha messo in guardia riguardo la necessità di ulteriori conferme per stabilire in maniera definitiva l'efficacia dell'aminoacido nel trattamento della depressione⁷⁵.

Una revisione sistematica e una meta-analisi di studi randomizzati controllati hanno mostrato che la NAC sembra ridurre il punteggio della Clinical Global Impression-Severity Scale (CGI-S), sebbene non siano stati valutati miglioramenti specifici dei sintomi⁷⁶. Si raccomanda di potenziare la ricerca sull'essere umano in quanto quella sugli animali continua a documentare effetti benefici su comportamenti depressivi e ansia⁷⁷.

5.5 Vitamina D

Studi su pazienti affetti da depressione hanno riscontrato bassi livelli di vitamina D⁷⁸. I primi studi controllati hanno mostrato che migliorando i livelli di vitamina D nel sangue, migliora anche l'umore e il benessere in giovani e anziani⁷⁹.

Uno studio prospettico su 139 partecipanti, di cui 128 adulti inclusi nella UK Biobank, ha riscontrato associazioni tra livelli bassi di vitamina D nel siero alla baseline (anni 2006-2010) e un nuovo esordio di depressione nel periodo di follow-up nel 2016⁸⁰.

Inoltre, sono state studiate le associazioni con la depressione gestazionale e post-partum. Una revisione sistematica di studi multicentrici comprendenti 8583 donne ha trovato che la carenza di vitamina D è un fattore di rischio che predispone alla depressione gestazionale e post-partum⁸¹. L'integrazione di vitamina D potrebbe perciò rappresentare una terapia promettente per ridurre i sintomi depressivi nelle donne durante il periodo peri-partum.

6. Attività fisica

È stato stimato che l'attività fisica porti numerosi benefici come un miglioramento nel metabolismo del glucosio e un rischio minore di malattie cardiovascolari⁸². Inoltre, le ricerche hanno descritto un effetto positivo dell'esercizio fisico sui sintomi psicologici e sui disturbi psichiatrici⁸². Contestualmente, diverse società e autorità scientifiche, come il Royal College of Psychiatrists del Regno Unito⁸³, e la European Psychiatric Association, hanno sviluppato linee-guida che raccomandano "l'allenamento con esercizi strutturati come un'efficace opzione di trattamento di prima linea per una depressione moderata e come intervento aggiuntivo per migliorare il recupero sintomatico in diverse malattie mentali"⁸⁴. Due recenti meta-revisioni, che hanno esaminato le meta-analisi e le revisioni sistematiche su studi controllati, hanno concluso che "vi è una evidenza convergente sull'uso dell'attività fisica nella prevenzione primaria e nel trattamento clinico in uno spettro di disturbi mentali⁸⁵ tra cui depressione, ansia, disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), disturbo da uso di sostanze e sintomatologia da schizofrenia"⁸⁶.

Suscita grande interesse la combinazione di meditazione e movimento che è molto diffusa nelle tradizioni orientali. Ne è un esempio il Tai Ji Quan. Tuttavia la combinazione meditazione movimento si può praticare anche applicando tecniche meditative, come la concentrazione e l'attenzione, durante i normali esercizi fisici. Esperienze di questo tipo si stanno testando su pazienti con alti livelli di ansia o emozioni incontrollate, mancanza di fluidità dei movimenti⁸⁷ e depressione⁸⁸.

Diverse teorie hanno tentato di spiegare i meccanismi attraverso cui l'attività fisica agisce sulla salute mentale. Ad esempio, abbiamo un'elevata evidenza scientifica che un'attività fisica regolare agisce sulla modificazione nel cervello di tre neurotrasmettitori fondamentali: la dopamina, la serotonina e la norepinefrina. Nello stesso tempo i cannabinoidi e i fattori di crescita e plasticità cerebrale (IGF-1) raggiungono il cervello, dopo essere entrati nel flusso sanguigno attraverso la contrazione muscolare. Inoltre si è scoperto, con ricerche condotte sia sugli animali che sull'uomo, un aumento del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF) che ha funzioni antidepressive e stimolanti della plasticità nervosa⁸⁹.

Secondo altre ipotesi biologiche, come quella termogenica, l'aumento della temperatura in alcune aree del cervello, dopo l'esercizio, è coinvolta nella riduzione della tensione muscolare portando così al rilassamento e a livelli di ansia più bassi⁹⁰. Altri autori hanno affermato che in termini biologici, l'esercizio fisico agisce come un farmaco antidepressivo; in questo contesto,

l'attività fisica abituale diminuisce i livelli di ormoni dello stress prodotti dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) contribuendo a migliorare i sintomi depressivi e a ridurre la reattività allo stress⁹¹. Tuttavia, l'attività fisica deve essere gestita con prudenza perché potrebbe portare ad effetti negativi (ad es. la vulnerabilità alle infezioni, disturbi psicologici e del comportamento) se praticata in modo compulsivo e dipendente. Questo è particolarmente vero nei pazienti con disturbi alimentari in cui l'esercizio è motivato dall'insoddisfazione per il proprio corpo e da alterazioni generali dell'immagine corporea. Riva e colleghi (2001), infatti, hanno descritto un quadro clinico peggiore nei pazienti con anoressia nervosa acuta che praticavano un'intensa attività fisica rispetto a pazienti che non praticavano alcun esercizio abituale⁹³. Tuttavia, se controllata e aggiunta ai protocolli di trattamento, l'attività fisica potrebbe essere efficace sulle caratteristiche fondamentali dei disturbi alimentari (ad es. insoddisfazione del proprio corpo, desiderio di magrezza) come hanno dimostrato Balciuniene e colleghi (2001)⁹⁴. Inoltre, l'attività fisica può essere aggiunta in modo efficace alla psicoterapia e ai protocolli nutrizionali per pazienti affetti da obesità e disturbo da alimentazione incontrollata⁹⁵. Per concludere, l'attività fisica potrebbe rappresentare uno strumento efficace ed economico per promuovere il benessere psicologico, soprattutto nel caso di sintomi depressivi e ansiosi, su cui le evidenze scientifiche sono maggiori.

7. Gestione dello stress e interventi psicologici

Lo stress è una risposta fisiologica dell'organismo, multisistemica e integrata, a qualsiasi esigenza di natura biologica (ad es. un'infezione virale), e di natura mentale (emotiva e/o cognitiva). Una risposta che, nel breve termine (stress acuto), promuove fenomeni dinamici di adattamento dell'organismo alle più svariate condizioni ambientali, ma se si verifica troppo frequentemente e/o per lunghi periodi (stress cronico) e, soprattutto se lo stress è al di fuori della capacità di controllo (coping) dell'individuo, può avere effetti disfunzionali di lunga durata su diversi sistemi biologici (nervoso, immunitario, endocrino e metabolico) e conseguenze patologiche su vari organi e sistemi (carico allostatico)⁹⁶.

Uno stress prolungato, infatti, porta a ipotrofia e a una ridotta attività della corteccia prefrontale (PFC), una struttura cerebrale cruciale coinvolta nella memoria di lavoro, nella valutazione del contesto, nelle funzioni esecutive e di autoregolazione. L'ippocampo, che è fondamentale per la memoria, l'umore e la regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), può essere danneggiato dallo stress cronico tramite l'esposizione al cortisolo⁹⁷. Inoltre, eventi avversi multipli nel corso della vita sono correlati alla riduzione del volume di molte aree cerebrali coinvolte nella regolazione delle emozioni, quali corteccia prefrontale mediana, corteccia cingolata anteriore, il lobo dell'insula. Questi cambiamenti morfologici e funzionali nei circuiti neurali aumentano i rischi a lungo termine per l'insorgenza di psicopatologie, in particolare la depressione, l'ansia, il disturbo da stress post-traumatico (PTSD), e le dipendenze⁹⁸. La ricerca sulla neurobiologia delle malattie psichiatriche evidenzia il rimodellamento strutturale dell'ippocampo e della PFC come pure condizioni cliniche caratterizzate da stress cronico spesso associato a deficit cognitivi, secrezione di cortisolo disregolata, segnali del metabolismo alterati e squilibrio immunitario, che infine portano a infiammazione⁹⁹. L'epigenetica è considerata come una via molecolare che media la trasduzione dello stress cronico in potenziali modelli multipli di espressione genica¹⁰⁰. Si pensa che l'impronta epigenetica sull'asse HPA, riguardante il gene che codifica per il recettore dei glucocorticoidi (NR3C1), così come l'impronta sul gene che codifica

NFkB, la principale via intracellulare infiammatoria, e altri geni correlati ai neurotrasmettitori (serotonina, GABA) e al neuroormone (ossitocina), al neuropeptide (BDNF), all'enzima (monoamino-ossidasi A- MAO), sia parte del meccanismo molecolare alla base della patogenesi dei disturbi psichiatrici.

La ricerca in questo campo si sta espandendo. Uno studio recente ha confrontato i livelli di metilazione del gene del recettore dell'ossitocina in pazienti con disturbo ossessivo compulsivo (DOC) rispetto a un gruppo di controllo sano. Livelli maggiori di metilazione sono stati riscontrati nel gruppo DOC. In questo gruppo l'iper-metilazione era associata a eventi stressanti nel corso della vita. Curiosamente, anche nel gruppo di controllo, avversità nell'infanzia erano correlate a una maggiore metilazione del gene del recettore dell'ossitocina¹⁰¹. Quindi, lo stress nelle prime fasi della vita e importanti eventi stressanti possono produrre una diminuzione nell'espressione genica del recettore dell'ossitocina alterando il segnale del neuroormone che è essenziale per le relazioni sociali.

Quando gli interventi psicologici e le tecniche mente-corpo funzionano, migliora non solo lo stato mentale e il benessere della persona, ma cambia anche l'impronta epigenetica¹⁰². Sono state descritte in modo esauriente i meccanismi coinvolti nella reversione epigenetica nell'attività dell'asse HPA e nella riduzione (down-regulation) della risposta trascrizionale infiammatoria (principalmente tramite NF-kB) che sono alla base della capacità di rispondere in maniera efficace allo stress, migliorando così la resilienza e il recupero clinico e biologico sia dell'umore che dell'equilibrio immunitario¹⁰³. È stata dimostrata una ridotta metilazione del gene del BDNF, che porta così a una migliore espressione genica, nei pazienti con disturbi alimentari sottoposti a sessioni di terapia comportamentale, e questo era correlato a un miglioramento clinico di sintomi specifici. Nei pazienti con PTSD, la terapia a esposizione prolungata (PET), porta a risposte neurologiche che possono essere misurate attraverso modificazioni epigenetiche in geni chiave legati allo stress. Infatti nelle persone che rispondono meglio all'intervento di psicoterapia, c'è una significativa riduzione della metilazione del gene GR (NR3C1) che si correla direttamente con livelli basali più alti di cortisolo (spesso bassi nel PTSD), e una diminuzione della reattività al cortisolo durante l'esecuzione di task stressanti^{104,105}.

Un numero sempre maggiore di ricerche ha esaminato gli effetti delle terapie mente-corpo (MBTs) come la meditazione, il tai chi, qi gong, sui markers biologici dell'infiammazione mentale.

Una revisione di Bower e Irwin¹⁰⁶ su 26 studi, ha confermato gli effetti antinfiammatori della terapia MBT sui marker infiammatori in circolazione, come la proteina C-reattiva (CRP). Due studi controllati PNEIMED (Meditazione basata sulla Psiconeuroendocrinoimmunologia) su volontari giovani e di mezza età ha mostrato una riduzione del cortisolo salivare sotto condizioni basali e stressanti^{9,107}.

Un ulteriore campo di crescente interesse riguarda l'invecchiamento cellulare definito dalla lunghezza dei telomeri, ovvero l'estremità terminale dei cromosomi. I telomeri danno stabilità al materiale genetico contenuto nei cromosomi. Un accorciamento della lunghezza dei telomeri è un marker dell'invecchiamento cellulare che espone a malattie legate all'età tra cui il cancro, autoimmunità e depressione.

Una revisione sistematica, che ha esaminato gli effetti della meditazione sulla lunghezza dei telomeri, ha riscontrato effetti positivi sulla lunghezza dei telomeri in due studi controllati

randomizzati e tre studi caso-controllo di qualità elevata e moderata, sebbene solo uno studio randomizzato e uno studio caso-controllo abbiano ottenuto una significatività statistica¹⁰⁸.

Di recente, una revisione sistematica e una meta-analisi di RCT riguardo gli effetti degli interventi psicosociali sul sistema immunitario¹⁰⁹ ha trovato che su 56 RCT e 4060 partecipanti, gli interventi psicosociali che includevano la terapia cognitivo-comportamentale e altra psicoterapia erano associati a una riduzione dei marker infiammatori e a un aumento dell'immunità antivirale.

8. Conclusione

In conclusione, la regolazione dello stress e il suo impatto sul cervello è cruciale per la salute fisica e mentale dell'individuo. Mentre la medicina ha una chiara conoscenza sull'uso dei farmaci, molte prove scientifiche sottolineano il ruolo centrale di alimentazione, esercizio fisico, e gestione dello stress nella cura della persona. In stretta connessione con il sistema immunitario e il cervello, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) è fondamentale per l'equilibrio tra la reattività fisiologica e il distress. Le alterazioni croniche di questo sistema, le modifiche epigenetiche, le anomalie nella gestione dello stress, un'alimentazione infiammatoria, disbiosi, uno stile di vita sedentario sono fattori che dovrebbero essere tenuti in considerazione nel promuovere la salute e nel trattamento dei disturbi mentali.

Contributi: Concettualizzazione: F.B., A.G.B., G.A.-D.; metodologia: F.B., A.G.B., A.M., E.M., scrittura-preparazione della bozza originale: F.B., G.A.-D.; scrittura-revisione ed editing: P.L., E.M., A.G.B., A.M., G.A.-D.; supervisione: F.B. Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto
Finanziamenti: Questo studio non ha ricevuto alcun finanziamento esterno.
Conflitto di interessi: gli Autori dichiarano di non aver conflitti di interessi.

References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.; APA: Washington, DC, USA, 2013. [[CrossRef](#)]
2. Angell, M. The epidemic of mental illness: Why? *N. Y. Rev.* 2011, 58, 20–22.
3. Gardner, C.; Kleinman, A. Medicine and the Mind—The Consequences of Psychiatry's Identity Crisis. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 1697–1699. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Voineskos, A.N.; Mulsant, B.H.; Dickie, E.W.; Neufeld, N.H.; Rothschild, A.J.; Whyte, E.M.; Meyers, B.S.; Alexopoulos, G.S.; Hoptman, M.J.; Lerch, J.P.; et al. Effects of Antipsychotic Medication on Brain Structure in Patients with Major Depressive Disorder and Psychotic Features. *JAMA Psychiatry* 2020, 77, 674–683. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Anderson, K.N.; Lind, J.N.; Simeone, R.M.; Bobo, W.V.; Mitchell, A.A.; Riehle-Colarusso, T.; Polen, K.N.; Reefhuis, J. Maternal Use of Specific Antidepressant Medications During Early Pregnancy and the Risk of Selected Birth Defects. *JAMA Psychiatry* 2020, 77, 1246–1255. [[CrossRef](#)]
6. Skottnik, L.; Linden, D.E.J. Mental Imagery and Brain Regulation—New Links Between Psychotherapy and Neuroscience. *Front. Psychiatry* 2019, 10. [[CrossRef](#)]
7. Jiménez, J.P.; Botto, A.; Herrera, L.; Leighton, C.; Rossi, J.L.; Quevedo, Y.; Silva, J.R.; Martinez, F.; Assar, R.; Salazar, L.A.; et al. Psychotherapy and Genetic Neuroscience: An Emerging Dialog. *Front. Genet.* 2018, 9, 257. [[CrossRef](#)]
8. Dossett, M.L.; Fricchione, G.L.; Benson, H. A New Era for Mind-Body Medicine. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 1390–1391. [[CrossRef](#)]
9. Bottaccioli, F.; Bottaccioli, A.G. Psychoneuroendocrineimmunology and Science of Integrated Care. The Manual; Edra: Palm Beach, FL, USA, 2020.
10. Sarris, J.; Logan, A.C.; Akbaraly, T.N.; Amminger, G.P.; Balanzá-Martínez, V.; Freeman, M.P.; Hibbeln, J.; Matsuoka, Y.; Mischoulon, D.; Mizoue, T.; et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2015, 2, 271–274. [[CrossRef](#)]
11. Sarris, J. Nutritional Psychiatry: From Concept to the Clinic. *Drugs* 2019, 79, 929–934. [[CrossRef](#)]
12. Mandolesi, L.; Polverino, A.; Montuori, S.; Foti, F.; Ferraioli, G.; Sorrentino, P.; Sorrentino, G.; Mandolesi, L.; Polverino, A.; Montuori, S.; et al. Effects of Physical Exercise on Cognitive Functioning and Wellbeing: Biological and Psychological Benefits. *Front. Psychol.* 2018, 9, 509. [[CrossRef](#)]
13. Armstrong, K.; Asch, D.A. Bridging Polarization in Medicine—From Biology to Social Causes. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 888–889. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Szyf, M. The epigenetics of perinatal stress. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2019, 21, 369–378. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Tong, J.; Satyanarayanan, S.K.; Su, H. Nutraceuticals and probiotics in the management of psychiatric and neurological disorders: A focus on microbiota-gut-brain-immune axis. *Brain Behav. Immun.* 2020, 90, 403–419. [[CrossRef](#)]
16. Khan, A.; Plana-Ripoll, O.; Antonsen, S.; Brandt, J.; Geels, C.; Landecker, H.; Sullivan, P.F.; Pedersen, C.B.; Rzhetsky, A. Environmental pollution is associated with increased risk of psychiatric disorders in the US and Denmark. *PLoS Biol.* 2019, 17, e3000353. [[CrossRef](#)]
17. Mattson, M.P. An Evolutionary Perspective on Why Food Overconsumption Impairs Cognition. *Trends Cogn. Sci.* 2019, 23, 200–212. [[CrossRef](#)]
18. Zhai, L.; Zhang, Y.; Zhang, D. Sedentary behaviour and the risk of depression: A meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 2014, 49, 705–709. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. McDowell, C.P.; Dishman, R.K.; Gordon, B.; Herring, M.P. Physical Activity and Anxiety: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Am. J. Prev. Med.* 2019, 57, 545–556. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Stewart-Brown, S.; Samaraweera, P.C.; Taggart, F.; Kandala, N.-B.; Stranges, S. Socioeconomic gradients and mental health: Implications for public health. *Br. J. Psychiatry* 2015, 206, 461–465. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Giebel, C.; Corcoran, R.; Goodall, M.; Campbell, N.; Gabbay, M.; Daras, K.; Barr, B.; Wilson, T.; Kullu, C. Do people living in disadvantaged circumstances receive different mental health treatments than those from less disadvantaged backgrounds? *BMC Public Health* 2020, 20, 1–10. [[CrossRef](#)]
22. Shoaff, J.R.; Coull, B.; Weuve, J.; Bellinger, D.C.; Calafat, A.M.; Schantz, S.L.; Korrick, S.A. Association of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals During Adolescence with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Related Behaviors. *JAMA Netw. Open* 2020, 3, e2015041. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Shi, Y.; Qi, W.; Xu, Q.; Wang, Z.; Cao, X.; Zhou, L.; Ye, L. The role of epigenetics in the reproductive toxicity of environmental endocrine disruptors. *Environ. Mol. Mutagen.* 2020, 62, 78–88. [[CrossRef](#)]
24. Pariante, C.M. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017, 27, 554–559. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Bauer, M.E.; Teixeira, A.L. Inflammation in psychiatric disorders: What comes first? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018, 1437, 57–67. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Osimo, E.F.; Baxter, L.J.; Lewis, G.; Jones, P.B.; Khandaker, G.M. Prevalence of low-grade inflammation in depression: A systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol. Med.* 2019, 49, 1958–1970. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Osimo, E.F.; Pillinger, T.; Rodriguez, I.M.; Khandaker, G.M.; Pariante, C.M.; Howes, O.D. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5166 patients and 5083 controls. *Brain Behav. Immun.* 2020, 87, 901–909. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Jeppesen, R.; Christensen, R.H.; Pedersen, E.M.; Nordentoft, M.; Hjorthøj, C.; Köhler-Forsberg, O.; Benros, M.E. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents in treatment of psychotic disorders—A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 2020, 90, 364–380. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Harrison, N.A.; Cercignani, M.; Voon, V.; Critchley, H.D. Effects of Inflammation on Hippocampus and Substantia Nigra Responses to Novelty in Healthy Human Participants. *Neuropsychopharmacology* 2014, 40, 831–838. [[CrossRef](#)]
30. Harrison, N.A.; Voon, V.; Cercignani, M.; Cooper, E.A.; Pessiglione, M.; Critchley, H. A Neurocomputational Account of How Inflammation Enhances Sensitivity to Punishments Versus Rewards. *Biol. Psychiatry* 2016, 80, 73–81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Köhler, O.; Petersen, L.V.; Mors, O.; Gasse, C. Inflammation and depression: Combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and NSAIDs or paracetamol and psychiatric outcomes. *Brain Behav.* 2015, 5, e00338. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Endocrines* 2021, 2 237
32. Furman, D.; Campisi, J.; Verdin, E.; Carrera-Bastos, P.; Targ, S.; Franceschi, C.; Ferrucci, L.; Gilroy, D.W.; Fasano, A.; Miller, G.W.; et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat. Med.* 2019, 25, 1822–1832. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. WHO; FAO Expert Consultation. *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases*; WHO: Geneva, Switzerland, 2013.
34. Firth, J.; Stubbs, B.; Teasdale, S.; Ward, P.; Veronese, N.; Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Berk, M.; Yung, A.; Sarris, J. Diet as a hot topic in psychiatry: A population-scale study of nutritional intake and inflammatory potential in severe mental illness. *World Psychiatry* 2018, 17, 365–367. [[CrossRef](#)]
35. Zhang, X.; Zhang, G.; Zhang, H.; Karin, M.; Bai, H.; Cai, D. Hypothalamic IKK /NF- κ B and ER stress Link Overnutrition. *Cell* 2009, 135, 61–73. [[CrossRef](#)]
36. Marx, W.; Lane, M.; Hockey, M.; Aslam, H.; Berk, M.; Walder, K.; Borsini, A.; Firth, J.; Pariante, C.M.; Berding, K.; et al. Diet and depression: Exploring the biological mechanisms of action. *Mol. Psychiatry* 2020, 26, 134–150. [[CrossRef](#)]
37. Nucci, D.; Fatigoni, C.; Amerio, A.; Odone, A.; Gianfredi, V. Red and Processed Meat Consumption and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 6686. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Fu, Y.; Kaneko, K.; Lin, H.-Y.; Mo, Q.; Xu, Y.; Suganami, T.; Ravn, P.; Fukuda, M. Gut Hormone GIP Induces Inflammation and Insulin Resistance in the Hypothalamus. *Endocrinology* 2020, 161. [[CrossRef](#)]
39. Damasio, A. *The Strange Order of Things*; Vintage: New York, NY, USA, 2018.
40. Rao, M.; Gershon, M.D. The bowel and beyond: The enteric nervous system in neurological disorders. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016, 13, 517–528. [[CrossRef](#)]

41. Long-Smith, C.; O’Riordan, K.J.; Clarke, G.; Stanton, C.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2020, 60, 477–502. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Ojeda, J.; Avila, A.; Vidal, P. Gut Microbiota Interaction with the Central Nervous System throughout Life. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 1299. [[CrossRef](#)]
43. Loniewski, I.; Misera, A.; Skonieczna-Z’ ydecka, K.; Kaczmarczyk, M.; Kaz’mierczak-Siedlecka, K.; Misiak, B.; Marlicz, W.; Samochowiec, J. Major Depressive Disorder and gut microbiota—Association not causation. A scoping review. *Prog. Neuro Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2021, 106, 110111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Leclercq, S.; Le Roy, T.; Furgiuele, S.; Coste, V.; Bindels, L.B.; Leyrolle, Q.; Neyrinck, A.M.; Quoilin, C.; Amadieu, C.; Petit, G.; et al. Gut Microbiota-Induced Changes in γ -Hydroxybutyrate Metabolism Are Linked to Altered Sociability and Depression in Alcohol Use Disorder. *Cell Rep.* 2020, 33, 108238. [[CrossRef](#)]
45. Lassale, C.; Batty, G.; Baghdadli, A.; Jacka, F.; Villegas, A.S.; Kivimäki, M.; Akbaraly, T. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol. Psychiatry* 2018, 24, 965–986. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Dinan, T.G.; Stanton, C.; Cryan, J. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biol. Psychiatry* 2013, 74, 720–726. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Sarkar, A.; Lehto, S.; Harty, S.; Dinan, T.; Cryan, J.F.; Burnet, P.W. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. *Trends Neurosci.* 2016, 39, 763–781. [[CrossRef](#)]
48. Cheng, L.-H.; Liu, Y.-W.; Wu, C.-C.; Wang, S.; Tsai, Y.-C. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J. Food Drug Anal.* 2019, 27, 632–648. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Allen, A.P.; Hutch, W.; Borre, Y.; Kennedy, P.J.; Temko, A.; Boylan, G.; Murphy, E.F.; Cryan, J.F.; Dinan, T.G.; Clarke, G. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: Modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl. Psychiatry* 2016, 6, e939. [[CrossRef](#)]
50. Gualtieri, P.; Marchetti, M.; Cioccoloni, G.; De Lorenzo, A.; Romano, L.; Cammarano, A.; Colica, C.; Condò, R.; Di Renzo, L. Psychobiotics Regulate the Anxiety Symptoms in Carriers of Allele A of IL-1 β Gene: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Mediat. Inflamm.* 2020, 2020, 1–11. [[CrossRef](#)]
51. Chao, L.; Liu, C.; Sutthawongwadee, S.; Li, Y.; Lv, W.; Chen, W.; Yu, L.; Zhou, J.; Guo, A.; Li, Z.; et al. Effects of Probiotics on Depressive or Anxiety Variables in Healthy Participants Under Stress Conditions or with a Depressive or Anxiety Diagnosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Neurol.* 2020, 11, 421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Zhang, N.; Zhang, Y.; Li, M.; Wang, W.; Liu, Z.; Xi, C.; Huang, X.; Liu, J.; Huang, J.; Tian, D.; et al. Efficacy of probiotics on stress in healthy volunteers: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Brain Behav.* 2020, 10, e01699. [[CrossRef](#)]
53. Lin, P.-Y.; Huang, S.-Y.; Su, K.-P. A Meta-Analytic Review of Polyunsaturated Fatty Acid Compositions in Patients with Depression. *Biol. Psychiatry* 2010, 68, 140–147. [[CrossRef](#)]
54. Su, K.-P. Nutrition, psychoneuroimmunology and depression: The therapeutic implications of omega-3 fatty acids in interferon- γ -induced depression. *Biomedicine* 2015, 5, 1–7. [[CrossRef](#)]
55. Appleton, K.M.; Sallis, H.M.; Perry, R.; Ness, A.R.; Churchill, R. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, 11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Guu, T.-W.; Mischoulon, D.; Sarris, J.; Hibbeln, J.; McNamara, R.K.; Hamazaki, K.; Freeman, M.P.; Maes, M.; Matsuoka, Y.J.; Belmaker, R.; et al. A multi-national, multi-disciplinary Delphi consensus study on using omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs) for the treatment of major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2020, 265, 233–238. [[CrossRef](#)]
57. Xu, F.; Fan, W.; Wang, W.; Tang, W.; Yang, F.; Zhang, Y.; Cai, J.; Song, L.; Zhang, C. Effects of omega-3 fatty acids on metabolic syndrome in patients with schizophrenia: A 12-week randomized placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 2018, 236, 1273–1279. [[CrossRef](#)]
58. Tang, W.; Wang, Y.; Xu, F.; Fan, W.; Zhang, Y.; Fan, K.; Wang, W.; Zhang, Y.; Zhang, C. Omega-3 fatty acids ameliorate cognitive dysfunction in schizophrenia patients with metabolic syndrome. *Brain Behav. Immun.* 2020, 88, 529–534. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Bozzatello, P.; De Rosa, M.; Rocca, P.; Bellino, S. Effects of Omega 3 Fatty Acids on Main Dimensions of Psychopathology. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6042. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Amminger, G.P.; Schäfer, M.R.; Papageorgiou, K.; Klier, C.; Cotton, S.; Harrigan, S.; Mackinnon, A.; McGorry, P.D.; Berger, G.E. Long-Chain ω -3 Fatty Acids for Indicated Prevention of Psychotic Disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010, 67, 146–154. [[CrossRef](#)]
61. Amminger, G.P.; Schäfer, M.R.; Schlögelhofer, M.; Klier, C.; McGorry, P.D. Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nat. Commun.* 2015, 6, 7934. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. McGorry, P.D.; Nelson, B.; Markulev, C.; Yuen, H.P.; Schäfer, M.R.; Mossaheb, N.; Schlögelhofer, M.; Smesny, S.; Hickie, I.; Berger, G.E.; et al. Effect of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at Ultrahigh Risk for Psychotic Disorders. *JAMA Psychiatry* 2017, 74, 19–27. [[CrossRef](#)]
63. Berger, M.; Nelson, B.; Markulev, C.; Yuen, H.P.; Schäfer, M.R.; Mossaheb, N.; Schlögelhofer, M.; Smesny, S.; Hickie, I.B.; Berger, G.E.; et al. Relationship Between Polyunsaturated Fatty Acids and Psychopathology in the NEURAPRO Clinical Trial. *Front. Psychiatry* 2019, 10. [[CrossRef](#)]
64. Chasapis, C.T.; Ntoupa, P.-S.A.; Spiliopoulou, C.A.; Stefanidou, M.E. Recent aspects of the effects of zinc on human health.

- Arch. Toxicol. 2020, 94, 1443–1460. [[CrossRef](#)]
65. Yasuda, H.; Tsutsui, T. Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Sci. Rep.* 2016, 6, 21850. [[CrossRef](#)]
66. Jung, A.; Spira, D.; Steinhagen-Thiessen, E.; Demuth, I.; Norman, K. Zinc Deficiency Is associated with Depressive Symptoms—Results from the Berlin Aging Study II. *J. Gerontol. Ser. A Boil. Sci. Med. Sci.* 2016, 72, 1149–1154. [[CrossRef](#)]
67. Petrilli, M.A.; Kranz, T.M.; Kleinhaus, K.; Joe, P.; Getz, M.; Johnson, P.; Chao, M.; Malaspina, D. The Emerging Role for Zinc in Depression and Psychosis. *Front. Pharmacol.* 2017, 8, 414. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Nowak, G. Zinc, future mono/adjunctive therapy for depression: Mechanisms of antidepressant action. *Pharmacol. Rep.* 2015, 67, 659–662. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Portbury, S.D.; Adlard, P.A. Zinc Signal in Brain Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2506. [[CrossRef](#)]
70. Zalachoras, I.; Hollis, F.; Ramos-Fernández, E.; Trovo, L.; Sonnay, S.; Geiser, E.; Preitner, N.; Steiner, P.; Sandi, C.; Morató, L. Therapeutic potential of glutathione-enhancers in stress-related psychopathologies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020, 114, 134–155. [[CrossRef](#)]
71. Paydary, K.; Akamalo, A.; Ahmadipour, A.; Pishgar, F.; Emamzadehfard, S.; Akhondzadeh, S. N-acetylcysteine augmentation therapy for moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2016, 41, 214–219. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Costa, D.L.C.; Diniz, J.B.; Requena, G.; Joaquim, M.A.; Pittenger, C.; Bloch, M.H.; Miguel, E.C.; Shavitt, R.G. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of N-Acetylcysteine Augmentation for Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2017, 78, e766–e773. [[CrossRef](#)]
73. Fineberg, N.A.; Hollander, E.; Pallanti, S.; Walitza, S.; Grünblatt, E.; Dell’Osso, B.M.; Albert, U.; Geller, D.A.; Brakoulias, V.; Reddy, Y.J.; et al. Clinical advances in obsessive-compulsive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2020, 35, 173–193. [[CrossRef](#)]
74. Berk, M.; Dean, O.M.; Cotton, S.M.; Jeavons, S.; Tanius, M.; Kohlmann, K.; Hewitt, K.; Moss, K.; Allwang, C.; Schapkaitz, I.; et al. The Efficacy of Adjunctive N-Acetylcysteine in Major Depressive Disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2014, 75, 628–636. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Deepmala; Slattery, J.; Kumar, N.; Delhey, L.; Berk, M.; Dean, O.; Spielholz, C.; Frye, R. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015, 55, 294–321. [[CrossRef](#)]
76. Kishi, T.; Miyake, N.; Okuya, M.; Sakuma, K.; Iwata, N. N-acetylcysteine as an adjunctive treatment for bipolar depression and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized placebo-controlled trials. *Psychopharmacology* 2020, 237, 3481–3487. [[CrossRef](#)]
77. Chakraborty, S.; Tripathi, S.J.; Raju, T.R.; Rao, B.S. Mechanisms underlying remediation of depression-associated anxiety by chronic N-acetyl cysteine treatment. *Psychopharmacology* 2020, 237, 2967–2981. [[CrossRef](#)]
78. Von Känel, R.; Fardad, N.; Steurer, N.; Horak, N.; Hindermann, E.; Fischer, F.; Gessler, K. Vitamin D Deficiency and Depressive Symptomatology in Psychiatric Patients Hospitalized with a Current Depressive Episode: A Factor Analytic Study. *PLoS ONE* 2015, 10, e0138550. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Sephrmanesh, Z.; Kolahdooz, F.; Abedi, F.; Mazrooi, N.; Assarian, A.; Asemi, Z.; Esmailzadeh, A. Retracted: Vitamin D Supplementation Affects the Beck Depression Inventory, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J. Nutr.* 2015, 146, 243–248. [[CrossRef](#)]
80. Ronaldson, A.; De La Torre, J.A.; Gaughran, F.; Bakolis, I.; Hatch, S.L.; Hotopf, M.; Dregan, A. Prospective associations between vitamin D and depression in middle-aged adults: Findings from the UK Biobank cohort. *Psychol. Med.* 2020, 1–9. [[CrossRef](#)]
81. Amini, S.; Jafarirad, S.; Amani, R. Postpartum depression and vitamin D: A systematic review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2018, 59, 1514–1520. [[CrossRef](#)]
82. Barbour, K.A.; Edenfield, T.M.; Blumenthal, J.A. Exercise as a treatment for depression and other psychiatric disorders: A review. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2007, 27, 359–367. [[CrossRef](#)]
83. RCP. No Health without Public Mental Health: The Case for Action; Position Statement PS4/2010; Royal College of Psychiatrists: London, UK, 2010.
84. Stubbs, B.; Vancampfort, D.; Hallgren, M.; Firth, J.; Veronese, N.; Solmi, M.; Brand, S.; Cordes, J.; Malchow, B.; Gerber, M.; et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: A meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur. Psychiatry* 2018, 54, 124–144. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Firth, J.; Solmi, M.; Wootton, R.E.; Vancampfort, D.; Schuch, F.B.; Hoare, E.; Gilbody, S.; Torous, J.; Teasdale, S.B.; Jackson, S.E.; et al. A meta-review of “lifestyle psychiatry”: The role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry* 2020, 19, 360–380. [[CrossRef](#)]
86. Ashdown-Franks, G.; Firth, J.; Carney, R.; Carvalho, A.F.; Hallgren, M.; Koyanagi, A.; Rosenbaum, S.; Schuch, F.; Smith, L.; Solmi, M.; et al. Exercise as Medicine for Mental and Substance Use Disorders: A Meta-review of the Benefits for Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes. *Sports Med.* 2019, 50, 151–170. [[CrossRef](#)]
87. Russell, T.A.; Arcuri, S.M. A Neurophysiological and Neuropsychological Consideration of Mindful Movement: Clinical and Research Implications. *Front. Hum. Neurosci.* 2015, 9, 282. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Kong, J.; Wilson, G.; Park, J.; Pereira, K.; Walpole, C.; Yeung, A. Treating Depression with Tai Chi: State of the Art and Future Perspectives. *Front. Psychiatry* 2019, 10, 237. [[CrossRef](#)]
89. Liegro, D.; Schiera, G.; Proia, P.; Di Liegro, C.M.; Di Liegro, I. Physical Activity and Brain Health. *Genes* 2019, 10, 720. [[CrossRef](#)]

90. Raglin, S.J. Exercise and Mental Health. *Sport Med.* 1990, 9, 323–329. [[CrossRef](#)]
91. Salmon, P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: A unifying theory. *Clin. Psychol. Rev.* 2001, 21, 33–61. [[CrossRef](#)]
92. Mikkelsen, K.; Stojanovska, L.; Polenakovic, M.; Bosevski, M.; Apostolopoulos, V. Exercise and mental health. *Maturitas* 2017, 106, 48–56. [[CrossRef](#)]
93. Riva, A.; Falbo, M.; Passoni, P.; Polizzi, S.; Cattoni, A.; Nacinovich, R. High levels of physical activity in female adolescents with anorexia nervosa: Medical and psychopathological correlates. *Eat. Weight Disord.* 2021, 1–12. [[CrossRef](#)]
94. Balciuniene, V.; Jankauskiene, R.; Baceviciene, M. Effect of an education and mindfulness-based physical activity intervention for the promotion of positive body image in Lithuanian female students. *Eat. Weight Disord.* 2021, 1–15. [[CrossRef](#)]
95. Fossati, M.; Amati, F.; Painot, D.; Reiner, M.; Haenni, C.; Golay, A. Cognitive-behavioral therapy with simultaneous nutritional and physical activity education in obese patients with binge eating disorder. *Eat. Weight Disord. Stud. Anorexia Bulim. Obes.* 2004, 9, 134–138. [[CrossRef](#)]
96. McEwen, B.S.; Akil, H. Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *J. Neurosci.* 2020, 40, 12–21. [[CrossRef](#)]
97. McEwen, B.S.; Nasca, C.; Gray, J.D. Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology* 2015, 41, 3–23. [[CrossRef](#)]
98. Slavich, G.M. Psychoneuroimmunology of Stress and Mental Health. In *The Oxford Handbook of Stress and Mental Health*; Oxford Handbooks Online; Oxford University Press: Oxford, UK, 2020. [[CrossRef](#)]
99. McEwen, B.S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress* 2017, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
100. Schiele, M.; Gottschalk, M.; Domschke, K. The applied implications of epigenetics in anxiety, affective and stress-related disorders—A review and synthesis on psychosocial stress, psychotherapy and prevention. *Clin. Psychol. Rev.* 2020, 77, 101830. [[CrossRef](#)]
101. Bey, K.; Campos-Martin, R.; Klawohn, J.; Reuter, B.; Grützmann, R.; Riesel, A.; Wagner, M.; Ramirez, A.; Kathmann, N. Hypermethylation of the oxytocin receptor gene (OXTR) in obsessive-compulsive disorder: Further evidence for a biomarker of disease and treatment response. *Epigenetics* 2021, 1–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
102. Bottaccioli, A.G.; Bottaccioli, F.; Minelli, A. Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrinology: A concise review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018, 1437, 31–42. [[CrossRef](#)]
103. Miller, C.W.T. Epigenetic and Neural Circuitry Landscape of Psychotherapeutic Interventions. *Psychiatry J.* 2017, 2017, 1–38. [[CrossRef](#)]
104. Yehuda, R.; Daskalakis, N.P.; Desarnaud, F.; Makotkine, I.; Lehrner, A.L.; Koch, E.; Flory, J.D.; Buxbaum, J.D.; Meaney, M.J.; Bierer, L.M. Epigenetic Biomarkers as Predictors and Correlates of Symptom Improvement Following Psychotherapy in Combat Veterans with PTSD. *Front. Psychiatry* 2013, 4, 118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
105. Vinkers, C.H.; Geuze, E.; van Rooij, S.J.H.; Kennis, M.; Schür, R.R.; Nispeling, D.M.; Smith, A.K.; Nievergelt, C.M.; Uddin, M.; Rutten, B.P.F.; et al. Successful treatment of post-traumatic stress disorder reverses DNA methylation marks. *Mol. Psychiatry* 2019, 26, 1264–1271. [[CrossRef](#)]
106. Bower, J.E.; Irwin, M.R. Mind–body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review. *Brain Behav. Immun.* 2016, 51, 1–11. [[CrossRef](#)]
107. Bottaccioli, F.; Carosella, A.; Cardone, R.; Mambelli, M.; Cemin, M.; D’Errico, M.M.; Ponzio, E.; Bottaccioli, A.G.; Minelli, A. Brief Training of Psychoneuroendocrinology-Based Meditation (PNEIMED) Reduces Stress Symptom Ratings and Improves Control on Salivary Cortisol Secretion Under Basal and Stimulated Conditions. *Explor. J. Sci. Health* 2014, 10, 170–179. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Dasanayaka, N.N.; Sirisena, N.D.; Samaranayake, N. The effects of meditation on length of telomeres in healthy individuals: A systematic review. *Syst. Rev.* 2021, 10, 1–6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
109. Shields, G.S.; Spahr, C.M.; Slavich, G.M. Psychosocial Interventions and Immune System Function. *JAMA Psychiatry* 2020, 77, 1031. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]