

The Effect of Astaxanthin Supplementation on Cognitive Function and Depression in Patients with Type 2 Diabetes: A Double-blind, Randomised Controlled Trial

Nafiseh Shokri-Mashhadi¹ , Majid Mohammadshahi² , Saeed Samandari³ , Saeed Saadat^{4*} 

¹ Assistant Professor, Department of Clinical Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Food Security Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Assistant Professor, Department of Nutrition, Hyperlipidemia Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

³ Psychiatrist of Shahid Modarres Hospital, Isfahan University of Medical Science, Iran

⁴ Department of Computer Sciences, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, France

* Corresponding Author: Saeed Saadat, Email: saeed.saadat.sd@gmail.com

Abstract

Received: 30/01/2019

Accepted: 10/04/2019

Keywords:

Astaxanthin

Cognitive function

Depression

Background: Oral administration of astaxanthin may improve the symptoms of depression and cognitive function through its beneficial effects on inflammation and oxidative stress. This study was conducted to determine the effects of astaxanthin on depressive symptoms and cognitive performance in patients with type II diabetes mellitus.

Methods: This double-blind randomized placebo-controlled clinical study was performed on 44 patients with type II diabetes mellitus aged 30-60 years. The patients were randomized into two groups to receive 8 mg astaxanthin (n=22) or placebo (n=22) daily for 8 weeks. Changes in depression and cognitive performance were assessed by Beck Depression Inventory-II (BDI-II) and Cognitive Functioning Questionnaire, respectively.

Findings: After 8 weeks of intervention, the baseline cognitive function score was significantly improved only in the astaxanthin group during the study ($P<0.01$). However, there was no significant decrease in the BDI-II score in any of the research groups.

Conclusion: As the findings indicated, astaxanthin supplementation in diabetic patients had positive effects on cognitive function over 8 weeks.

Citation: Shokri-Mashhadi N, Mohammadshahi M, Samandari S, Saadat S. The Effect of Astaxanthin Supplementation on Cognitive Function and Depression in Patients with Type 2 Diabetes: A Double-blind, Randomised Controlled Trial. J Health Syst Res. 2020; 15(4): 304-309.

افسردگی در موش‌های مبتلا به دیابت شود (۸)؛ از این رو، به نظر می‌رسد که کاهش میزان سیتوکین‌ها در پاتوفیزیولوژی و درمان اختلال افسردگی مؤثر است (۱۰)؛ به همین دلیل در بسیاری از مطالعات، مواد طبیعی به صورت مکمل برای بهبود خلق و خو و کاهش اضطراب و استرس با مکانیسم مهار التهاب مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۱۱).

آستاگزانتین (ASX: Astaxanthin) یک رنگدانه کاروتنوئیدی و یک آنتی‌اکسیدان مفید برای سلامت است که به طور طبیعی در برخی از غذاهای دریایی همچون میگو و خرچنگ و نوع خاصی از جلبک وجود دارد. توانایی آستاگزانتین در تنظیم ایمنی و التهاب بیماری در بسیاری از مطالعات مورد تأیید قرار گرفته است (۱۴-۱۲). اثر محافظتی آستاگزانتین بر سیستم عصبی در موش و انسان نیز تأیید شده است (۱۶، ۱۵). در این راستا، Hayashi و همکاران در پژوهشی به بررسی اثر آنتی‌اکسیدانی مکمل حاوی عصاره غنی از آستاگزانتین بر عملکرد شناختی افراد در سنین ۶۴-۴۵ سال پرداختند و نشان دادند که آستاگزانتین، عملکرد شناختی را بهبود می‌بخشد (۱۷)؛ اما تاکنون اثر بالقوه تجویز خوراکی آستاگزانتین بر اختلالات عاطفی و عملکرد شناختی در بیماران مبتلا به دیابت بررسی نشده است. در این ارتباط، مطالعه حاضر با هدف بررسی عملکرد ضد افسردگی و بهبود عملکرد شناختی مکمل آستاگزانتین در بیماران مبتلا به دیابت انجام شد.

روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی دوسوکور، تصادفی و کنترل شده با پلاسبو بود. به منظور انجام این مطالعه، ۴۴ داوطلب مبتلا به دیابت نوع دو به مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه علوم پزشکی اهواز مراجعه نمودند و براساس یک نوبت معاینه، مطابق با معیارهای ورود به مطالعه، پس از تکمیل رضایتنامه کتبی وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: قرارداشتن در دامنه سنی ۶۰-۳۰ سال، تشخیص قطعی دیابت نوع دو بدون درمان با انسولین، عدم حاملگی یا شیردهی، عدم ابتلا به بیماری‌های خاص و بدخیم، بیماری‌های کلیوی، بیماری قلبی، تیروئید و سایر بیماری‌های التهابی و عدم مصرف مکمل ویتامین و آنتی‌اکسیدان طی شش ماه گذشته.

به تمام بیماران توصیه شد که در طول مطالعه، به هیچ وجه از مکمل‌های غذایی دیگر استفاده نکنند و رژیم غذایی، عادات تغذیه‌ای، فعالیت بدنی و داروهای ضد دیابت را تغییر ندهند. پروتکل این کارآزمایی بالینی تصادفی توسط کمیته اخلاق تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی اهواز مورد تأیید قرار گرفت و با کد اخلاق IRAJUMAS.REC,234,1394 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ثبت گردید (IRCT2015081623645N1).

جمع‌آوری داده‌های اولیه شامل: ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه، سن، جنس، مدت زمان ابتلا به دیابت، تاریخچه پزشکی، نوع داروهای ضد دیابت و داروهای ضد فشار خون توسط افراد آموزش‌دیده انجام شد. وزن بدن با استفاده از ترازو (Seca) با دقت ۰/۱ کیلوگرم با حداقل لباس اندازه‌گیری شد. قد نیز با ۰/۵ سانتی‌متر بدون کفش با استفاده از قدسنج (Seca) مورد بررسی قرار گرفت. BMI نیز برای هر بیمار محاسبه گردید ($BMI = \text{kg} / \text{height}^2$ در متر). سطح فعالیت بدنی در شرکت‌کنندگان توسط نسخه کوتاه شده از پرسشنامه فعالیت فیزیکی بین‌المللی (IPAQ: International Physical Activity Questionnaires) ارزیابی شد. عملکرد شناختی و وضعیت عصب روان‌شناختی نیز توسط روان‌شناسان آموزش‌دیده و با استفاده از آزمون‌های MMSE (Mini-Mental State Examination) و پرسشنامه افسردگی بک (BDI: Beck Depression Inventory) بررسی گردید.

ارزیابی رژیم غذایی

مصرف غذا با استفاده از ثبت سه روزه غذا، قبل و بعد از مطالعه ارزیابی گردید. در این راستا، از افراد خواسته شد تا میزان مصرف روزانه غذا (حجم، وزن و نوع غذا) را ثبت کنند. برای ارزیابی مصرف انرژی و مواد مغذی، داده‌های رژیم غذایی با استفاده از نرم‌افزار Nutritionist IV تجزیه و تحلیل گردیدند. در هر دو نوبت معاینه، تبعیت افراد از پروتکل درمان از طریق شمارش قرص‌های باقیمانده بررسی شد و از شرکت‌کنندگان درخواست گردید که رژیم غذایی، شیوه زندگی و مصرف داروهای خود را ثابت نگه دارند.

درمان و دوز مکمل

مداخله در این مطالعه به‌صورت مصرف ۸ میلی‌گرم مکمل آستاگزانتین همراه با ماده پایه و یا ۸ میلی‌گرم ماده پایه به‌تنهایی به‌عنوان دارونما انجام شد. محتوای مکمل آستاگزانتین از جلبک همتوکوس (ساخت کشور آمریکا) بود. برای اطمینان از جذب مطلوب مواد پایه که از ترکیب دی‌کلسیم فسفات، میکروکریستال سلولز، استریک اسید، دی‌اکسید سیلیکون و منیزیم تشکیل شده بودند، این مواد به مدت هشت هفته به همراه ناهار مصرف شدند.

تحلیل آماری

داده‌های عددی به عنوان میانگین $\pm$ انحراف معیار برای اعداد پیوسته و درصد برای متغیرهای طبقه‌بندی بیان گردیدند. پیش از انجام آزمون، تجزیه و تحلیل کوواریانس چند متغیره (ANCOVA) یک‌طرفه به منظور کنترل اختلافات صورت گرفت. مقایسه‌ها در گروه با استفاده از آزمون t انجام شد. ابتدا داده‌ها با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov برای

توزیع نرمال مورد آزمایش قرار گرفتند. به منظور مقایسه بین مشاهدات پایه و داده‌ها پس از هشت هفته مداخله و برای ارزیابی وجود اختلافات آماری معنادار از آزمون Wilcoxon استفاده گردید. مقدار ($P < 0.05$) نیز به لحاظ آماری معنادار در نظر گرفته شد. در این مطالعه تمام آزمون‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شدند.

یافته‌ها

از میان ۴۴ فرد شرکت‌کننده در این مطالعه، سه نفر به دلیل عدم تبعیت از پروتکل درمان از مطالعه حذف شدند و ۴۱ نفر آن را به پایان رساندند. نتایج نشان دادند که بین دو گروه دریافت‌کننده ۸ میلی‌گرم آستازانتین و پلاسبو در ابتدای مطالعه اختلاف معناداری وجود ندارد (میانگین سن، جنس، شاخص توده بدنی، سال تحصیل، مدت زمان ابتلا به دیابت و داروهای کاهش‌دهنده گلوکز خوراکی) (جدول ۱).

سوابق رژیم غذایی برای انرژی کل رژیم، پروتئین چربی، کربوهیدرات و برخی از مواد مغذی مصرفی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، قبل و بعد از مداخله (جدول ۲) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. همان‌طور که انتظار می‌رفت، در دریافت منبع کاروتنوئیدها در دو گروه، قبل و بعد از مداخله تفاوت معناداری وجود نداشت. از سوی دیگر، در پژوهش حاضر میانگین مصرف غذا در بیماران مبتلا به دیابت در طول مطالعه بررسی گردید که بر مبنای نتایج، هیچ تغییری در مصرف غذا طی مدت مداخله رخ نداده بود. علاوه بر این، هیچ تغییری در فعالیت‌های بدنی طی مدت مداخله مشاهده نگردید ($P = 0.06$).

براساس نتایج به دست آمده، پس از هشت هفته مداخله، نمره آزمون عملکرد شناختی تنها در گروه تحت درمان با ASX در طول مطالعه بهبود یافت ($P < 0.01$). شایان ذکر است که در هیچ‌یک از گروه‌ها، کاهش معناداری در نمره BDI مشاهده نشد (جدول ۲).

جدول ۱: توزیع فراوانی متغیرهای دموگرافیک در دو گروه بیماران مبتلا به دیابت تحت درمان کمکی با آستازانتین و پلاسبو

متغیرها	آستازانتین (۲۲ نفر)	پلاسبو (۲۲ نفر)	سطح معناداری
سن (سال)	۵۱±۹/۷	۵۴±۸	۰/۲۴
مدت زمان دیابت (سال)	۳/۶±۳/۵	۴/۵±۴/۶	۰/۲۴
نمایه توده بدن (کیلوگرم/وزن ^۲)	۲۵/۹۵±۱۱/۵	۳۰/۴±۵	۰/۴۲
داروی ضد فشار خون (تعداد و درصد)	۷ (۳۲)	۸ (۳۶/۴)	۰/۴۷
داروی کاهش‌دهنده قند خون (تعداد و درصد)	۰	۷ (۳۱/۸)	۰/۷۲
	۱	۷ (۳۱/۸)	
	۲	۱ (۴/۵)	
	۳	۳ (۱۳/۶)	
	۴	۳ (۱۳/۶)	
	۵	۱ (۵/۴)	

جدول ۲: تغییرات نمرات آزمون‌های BDI و MMSE در طول مطالعه

گروه‌ها	آستازانتین (۲۲ نفر) Z Asymp Sig (2-tailed)	پلاسبو (۱۹ نفر) Z Asymp Sig (2-tailed)	سطح معناداری
تغییرات نمره آزمون BDI	-۱/۶۸	-۰/۸۲۱	۰/۴۱۲
تغییرات نمره آزمون MMSE	۱/۸۶	۰/۸۵	*۰/۰۴۹

*سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵

بحث

در پژوهش حاضر اثرات مکمل ASX بر افسردگی و عملکرد شناختی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مورد ارزیابی قرار گرفت. بر مبنای نتایج، مصرف مکمل ASX باعث بهبود نمره عملکرد شناختی (MMSE) شد؛ اما نمره آزمون افسردگی (BDI) را تغییر نداد. با توجه به اطلاعات موجود، پژوهش حاضر اولین مطالعه‌ای است که تأثیر مکمل ASX بر عملکرد شناختی و وضعیت روان‌شناختی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو را نشان

می‌دهد. لازم به ذکر است که به دلیل مسائل مربوط به فرهنگ غذایی در کشور ما، دریافت و استفاده از منابع غذایی روزانه ASX محدود می‌باشد. از سوی دیگر شرکت‌کنندگان در این مطالعه، بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بودند که به دلیل سطح بالای حالات التهابی، سطح آنتی‌اکسیدانی پلاسمایی پایین‌تری داشتند. نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که پس از کنترل مقادیر پایه، مکمل ASX به طور قابل توجهی موجب بهبود نمرات MMSE

عنوان یک مکمل ضد التهاب منجر به کاهش بیشتر نمره حاصل از آزمون افسردگی نسبت به گروه پلاسبو خواهد شد (۲۵). به نظر می‌رسد که عدم کاهش نمره افسردگی در بیماران مورد بررسی در مطالعه حاضر پس از مکمل‌یاری با ASX، ناشی از مدت زمان کوتاه مطالعه باشد. در این راستا، انجام مداخلات طولانی‌مدت ممکن است منجر به اثرات بهتر درمان شود.

باید خاطرنشان ساخت که هنگام تفسیر نتایج، برخی از محدودیت‌ها باید مورد توجه قرار گیرند؛ از جمله اینکه طول مداخله در مطالعه حاضر نسبتاً کوتاه بود؛ از این رو انجام مطالعاتی با مدت زمان طولانی‌تر برای ارائه اثرات طولانی‌مدت این مکمل بر بیماران ضروری می‌باشد. از سوی دیگر، اثرات مفید مکمل ASX ممکن است در دوز بالای آن مشاهده شود. علاوه‌براین، باید در نظر داشت که مکمل‌یاری نسبتاً کوتاه‌مدت بر جمعیت بیماران مبتلا به دیابت اثرگذار بوده و لازم است در مطالعات دیگر مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج نشان دادند که مکمل‌یاری با ۸ میلی‌گرم آستاگزانتین موجب بهبود وضعیت عملکرد شناختی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه دکتری با کد اخلاق IRAJUMAS.REC,234,1394 می‌باشد. بدین وسیله از تمامی شرکت‌کنندگان در این پژوهش تشکر و قدردانی می‌گردد.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام مینمایند که هیچگونه تضاد منافی در این پژوهش وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر دارای کد اخلاق IRAJUMAS.REC,234,1394 از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز می‌باشد.

References

- Laake JP, Stahl D, Amiel SA, Petrak F, Sherwood RA, Pickup JC, et al. The association between depressive symptoms and systemic inflammation in people with type 2 diabetes: findings from the South London Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2186-92.
- Doyle TA, de Groot M, Harris T, Schwartz F, Strotmeyer ES, Johnson KC, et al. Diabetes, depressive symptoms, and inflammation in older adults: results from the health, aging, and body composition study. *J Psychosom Res* 2013; 75(5): 419-24.
- Fan N, Luo Y, Ou Y, He H. Altered serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-18 in depressive disorder patients. *Hum Psychopharmacol* 2017; 32(4): 2588.
- Moulton CD, Stewart R, Amiel SA, Laake JP, Ismail K. Factors associated with cognitive impairment in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Aging Ment Health* 2016; 20(8): 840-7.
- Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Borkowska A, Ciebiada M, Loba J. Serum levels of inflammatory markers in depressed elderly patients with diabetes and mild cognitive impairment. *PloS One* 2015; 10(3): e0120433.
- Tully PJ, Baumeister H, Martin S, Atlantis E, Jenkins A, Januszewski A, et al. Elucidating the biological mechanisms linking depressive symptoms with type 2 diabetes in men: the longitudinal effects of inflammation, microvascular dysfunction, and testosterone. *Psychosom Med* 2016; 78(2): 221-32.
- Devanand DP, Sano M, Tang MX, Taylor S, Gurland BJ,

گردید؛ اگرچه داده‌های محدودی در ارتباط با ارزیابی اثرات مکمل ASX بر وضعیت عملکرد شناختی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در دسترس می‌باشد. مطالعات بررسی شده نشان می‌دهند که سایر سطوح کاروتنوئیدی در بیماران مبتلا به آلزایمر به طور معناداری پایین‌تر از افراد گروه کنترل شده بوده و غلظت سطوح کاروتنوئیدی با امتیاز حاصل از آزمون MMSE مرتبط می‌باشد (۱۸). در افراد سالم و در مدل‌های حیوانی، استفاده از مکمل‌های ویتامین C و E با خطر پایین‌تر بیماری آلزایمر همراه است (۱۹). هم‌راستا با مطالعه حاضر، در پژوهشی در ارتباط با افراد مسن نشان داده شد که نمرات آزمون MMSE از طریق مکمل‌یاری با استفاده از ترکیبی از ویتامین‌های شناخته شده به عنوان آنتی‌اکسیدان (ویتامین‌های E و C) بهبود می‌یابد (۲۰). چندین مکانیسم مستقیم و غیرمستقیم در مورد اثرات مثبت آنتی‌اکسیدان‌ها بر بهبود عملکرد شناختی پیشنهاد شده است؛ به طوری که آنتی‌اکسیدان‌ها از طریق التهاب کاهش یافته، تنظیم NF- κ B و کاهش تولید سیتوکین می‌توانند بر عملکرد شناختی اثر بگذارند (۲۱).

از سوی دیگر، نتایج نشان دادند که مصرف مکمل‌های ASX در مقایسه با دارونما، تأثیری بر امتیاز حاصل از آزمون افسردگی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو ندارد. شایان ذکر است که تاکنون مطالعه‌ای با توجه به اثرات مکمل ASX بر عوامل خلقی و افسردگی در انسان انجام نشده است؛ اما مطالعات حیوانی صورت‌گرفته در مورد موش‌های مبتلا به دیابت نشان می‌دهند که مصرف ASX خوراکی (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت ۱۰ هفته منجر به کاهش شدت افسردگی می‌شود (۲۲). علاوه‌براین در برخی از مطالعات، اثرات مطلوب مصرف ۰/۲ میلی‌گرم مکمل روغن میگوی حاوی ASX به صورت روزانه به مدت هفت هفته بر یادگیری و حافظه کاری، افسردگی و (در سطح بیوشیمیایی) ژن مربوط به تمایز نورون در موش‌های صحرایی بیان شده است (۲۳). این در حالی می‌باشد که در یک آزمایش تصادفی در مورد بیماران مبتلا به دیابت نشان داده شد که مکمل‌یاری کوتاه‌مدت با استفاده از عوامل آنتی‌اکسیدانی مانند ویتامین C، از طریق کاهش آسیب اکسیداتیو، بر کاهش اضطراب اثرگذار بوده و مفید می‌باشد (۲۴). علاوه‌براین، ویتامین D به

- Wilder D, et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(2): 175-82.
8. Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord* 2003; 73(3): 261-9.
 9. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2004; 61(8): 1290-3.
 10. Fonseka TM, McIntyre RS, Soczynska JK, Kennedy SH. Novel investigational drugs targeting IL-6 signaling for the treatment of depression. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24(4): 459-75.
 11. Mazza M, Pomponi M, Janiri L, Bria P, Mazza S. Omega-3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: an overview. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(1): 12-26.
 12. Park JS, Chyun JH, Kim YK, Line LL, Chew BP. Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans. *Nutr Metab* 2010; 7(1): 18.
 13. Imai A, Oda Y, Ito N, Seki S, Nakagawa K, Miyazawa T, et al. Effects of dietary supplementation of astaxanthin and sesamin on daily fatigue: a randomized, double-blind, placebo-controlled, two-way crossover study. *Nutrients* 2018; 10(3): E281.
 14. Kim B, Farruggia C, Ku CS, Pham TX, Yang Y, Bae M, et al. Astaxanthin inhibits inflammation and fibrosis in the liver and adipose tissue of mouse models of diet-induced obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *J Nutr Biochem* 2017; 43: 27-35.
 15. Katagiri M, Satoh A, Tsuji S, Shirasawa T. Effects of astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* extract on cognitive function: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51(2): 102-7.
 16. Wu H, Niu H, Shao A, Wu C, Dixon BJ, Zhang J, et al. Astaxanthin as a potential neuroprotective agent for neurological diseases. *Mar Drugs* 2015; 13(9): 5750-66.
 17. Hayashi M, Ishibashi T, Maoka T. Effect of astaxanthin-rich extract derived from *Paracoccus carotinifaciens* on cognitive function in middle-aged and older individuals. *J Clin Biochem Nutr* 2018; 62(2): 195-205.
 18. Dias IH, Polidori MC, Li L, Weber D, Stahl W, Nelles G, et al. Plasma levels of HDL and carotenoids are lower in dementia patients with vascular comorbidities. *J Alzheimers Dis* 2014; 40(2): 399-408.
 19. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287(24): 3223-9.
 20. Fotuhi M, Zandi PP, Hayden KM, Khachaturian AS, Szekely CA, Wengreen H, et al. Better cognitive performance in elderly taking antioxidant vitamins E and C supplements in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the Cache County Study. *Alzheimers Dement* 2008; 4(3): 223-7.
 21. Harada F, Morikawa T, Lennikov A, Mukwaya A, Schaupper M, Uehara O, et al. Protective effects of oral astaxanthin nanopowder against ultraviolet-induced photokeratitis in mice. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 1956104.
 22. Zhou XY, Zhang F, Hu XT, Chen J, Tang RX, Zheng KY, et al. Depression can be prevented by astaxanthin through inhibition of hippocampal inflammation in diabetic mice. *Brain Res* 2017; 1657: 262-8.
 23. Wibrand K, Berge K, Messaoudi M, Duffaud A, Panja D, Bramham CR, et al. Enhanced cognitive function and antidepressant-like effects after krill oil supplementation in rats. *Lipids Health Dis* 2013; 12(1): 6.
 24. Mazloom Z, Ekramzadeh M, Hejazi N. Efficacy of supplementary vitamins c and e on anxiety, depression and stress in type 2 diabetic patients: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Pak J Biol Sci* 2013; 16(22): 1597-600.
 25. Sepehrmanesh Z, Kolahdooz F, Abedi F, Mazrooi N, Assarian A, Asemi Z, et al. 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* 2016; 146(2): 243-8.