

Prehrana in prehranska dopolnila v psihiatriji

Nutrition and dietary supplements in psychiatric diseases

Anja Plemenitaš

Oddelek za psihiatrijo,
Univerzitetni klinični
center Maribor, Maribor

Korespondenca/ Correspondence:

Anja Plemenitaš, e: anja.plemenitas@ukc-mb.si

Ključne besede:

nutricijska psihiatrija;
črevesna mikrobiota;
mentalno zdravje;
duševne bolezni;
probiotiki

Key words:

nutritional psychiatry;
gut microbiota; mental
health; mental disorders;
probiotic

Prispelo: 23. 1. 2017

Sprejeto: 25. 9. 2017

Izvleček

Moderni pristop k zdravljenju je celostni pogled na bolnike, ki temelji na tem, da sta telesno in duševno zdravje med seboj vzajemno povezana. Doslej favorizirana psihofarmakološka terapija je zgolj zmerno znižala breme duševnih bolezni. Vedno več je podatkov, ki kažejo povezavo med kakovostno prehrano in uporabo prehranskih dodatkov, ki lahko preko nevrokemičnih procesov koristijo pri zdravljenju duševnih bolezni. Prehranska dopolnila, ki bi na podlagi znanstvenih dokazov lahko bila koristna pri zdravljenju duševnih bolezni, zajemajo omega-3 maščobne kisline, S-adenozil metionin, N-acetil cistein, cink, B-vitamine (vključno s folno kislino) in vitamin D. Največ prednosti za naše okolje v prehrani ima tradicionalna mediteranska dieta. Na podlagi izsledkov predkliničnih raziskav se vedno bolj zavedamo vloge črevesne mikrobiote pri nastanku in potencialnem zdravljenju duševnih motenj. Mikrobiota preko enteričnega in vagusnega živčnega sistema komunicira obojestransko z možgani in vpliva na duševno kot tudi telesno počutje. Iz teh dognanj pridobivajo na teži potencialne terapije s prebiotiki, probiotki ali bolj ozko gledano psihobiotiki, v prehrani pa uporaba fermentirane hrane. Zaenkrat ni dovolj dokazov za uporabo prehranskih dopolnil pri zdravljenju psihiatričnih bolezni, da bi jih uvedli v redna priporočila, a podatki iz več raziskav kažejo na potencialno uporabnost le-teh pri določenih indikacijah.

Abstract

Modern approaches to management of medical conditions are based on a holistic view, taking into account bidirectional connections between physical and mental health. The current pharmacologically focused model has so far provided modest benefits in addressing the burden of poor mental health. Convincing data suggest that diet quality and select nutrient-based supplements might influence a range of neurochemical modulatory activities, improving the management of mental disorders. Examples of these nutrient-based supplements include omega-3 fatty acids, S-adenosyl methionine, N-acetyl cysteine, zinc, B vitamins (including folic acid), and vitamin D. The traditional Mediterranean diet is considered to be the most beneficial diet in our region. Based on the results of preclinical studies, we are increasingly aware of the role of intestinal microbiota in the pathogenesis and potential treatment of mental disorders. Bidirectional signalling between the brain and the gut microbiome involving vagal neurocrine and endocrine signalling mechanisms influences mental and physical wellbeing. These findings suggest that using prebiotics, probiotics or in the strict sense psychobiotics, as well as incorporating fermented foods in the diet, could have a potential role in the management of mental disorders. As of now, we lack sufficient evidence to implement recommendations for dietary supplements in treatment guidelines, however, this might change in light of emerging data from contemporary research studies, at least for certain indications.

Citirajte kot/Cite as: Plemenitaš A. Prehrana in prehranska dopolnila v psihiatriji. Zdrav Vestn. 2018;87(1-2):81-90.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2484

1. Uvod

Telesno in duševno zdravje sta med seboj tesno medsebojno povezana (1). Farmakološko zdravljenje je zgolj zmerno znižalo breme duševnih bolezni. V psihiatriji se veliko raziskujejo nove oblike zdravljenja in preprečevanja duševnih bolezni (2). Nutricijska psihiatrija je veda, ki raziskuje povezavo med prehrano in vplivom na duševne bolezni; do sedaj je bila zapostavljena ali vključena v slabo zasnovane raziskave (3). Kljub temu da so determinante duševnega zdravja večplastne, podatki iz raziskav kažejo, da bi bila prehrana lahko pomemben dejavnik pri nastanku duševnih bolezni, kot je to že znano pri nekaterih boleznih srca in ožilja, žlez z notranjim izločanjem in prebavil (2). Znana je stara modrost, da ni splošnega zdravja brez psihičnega zdravja, novejša dognanja pa kažejo, da sta dobro telesno počutje in aerobna vadba nujno potrebna za duševno zdravje (4). Pri bolnikih z duševnimi motnjami so pogosteje ugotavljali znake kroničnega vnetja, oksidativni stres, slabšo presnovo, spremembe v črevesni mikrobioti in mnoge druge telesne spremembe, na katere lahko vplivamo s prehrano (4). Preobjedanje in posledično debelost sta povezani s povečanim tveganjem za nastanek telesnih težav in slabega psihičnega počutja. Mnoge duševne bolezni spremljajo spremenjene prehranjevalne navade. Na le te lahko dodatno vplivajo nekatera psihofarmakološka zdravila, kar potem lahko vodi do povečanja telesne teže in debelost in s tem v kopičenje psihičnih težav (5).

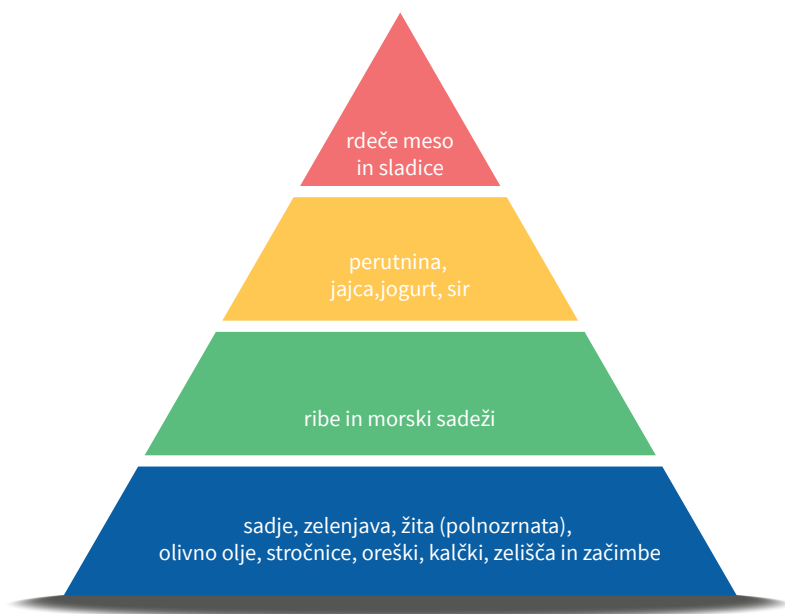
Za tradicionalne oblike prehrane, npr. mediteransko in japonsko, je v nasprotju s sodobno zahodnjaško prehrano v razvitem svetu značilno, da zagotavljajo večji vnos sadja, zelenjave, rib in morskih sadežev, žit z omejeno predelavo, vlaknin in sorazmerno majhnih količin mlečnih

in mesnih izdelkov (6). Mediteranska dieta svetuje tudi redno telesno dejavnost, pitje zadostnih količin vode, dovoljeno je uživanje (rdečega) vina 1–2 decilitra na dan (7,8).

Vedno več raziskav in člankov kaže na povezavo črevesnih mikroorganizmov – črevesne mikrobiote z imunskim sistemom, črevesnim endokrinim in živčnim sistemom ter na obojestransko povezanost črevesja in možganov, pogosto imenovano os črevo-možgani (9,10). Črevesni (enterični) živčni sistem je preko vagusnega živca in drugih živčnih povezav povezan z osrednjim živčnim sistemom. Biološko aktivne snovi iz hrane, produkti presnove mikroorganizmov v črevesu in nekatere molekule, ki jih izločajo črevesne celice (enterociti, enterokromafine celice) in celice črevesnega imunskega sistema, vplivajo na nevronske prenašanje sistema črevo – možgani (11). Provnetni in protivnetni citokini ter serotonin vplivajo na spanje, apetit, razpoloženje in kognicijo (12). Pri vzdrževanju zdrave črevesne mikrobiote igrajo pomembno vlogo prehrana s prebiotiki, probiotiki in esencialnimi živili. Zahodnjaška dieta, polna nasičenih maščob, lahko negativno vpliva na črevesno mikrobioto in poveča črevesno prepustnost ter vpliva na prehodnost krvno-možganske pregrade (4).

2. Vpliv prehrane in prehranska dopolnila

Soočamo se z uporabo vedno bolj predelane in prehransko revne hrane, zato so lahko ljudje hkrati čezmerno prehranjeni in podhranjeni (2). Ob povečanem vnosu energije a sočasno pomanjkljivem vnosu nekaterih pomembnih mikrohranil in vlaknin, lahko posameznikom primanjkuje pomembnih hranil za mo-



Slika 1: Poenostavljena piramida mediteranske diete.

Prirejeno po »Oldways Mediterranean Diet Pyramid« (dosegljivo na URL: <https://oldwayspt.org/history-mediterranean-diet-pyramid>)

žgane (2). Možgani delujejo na visoki presnovni ravni in so odvisni od aminokislin, maščob, vitaminov in mineralov ter elementov v sledovih (4). K slabemu duševnem zdravju prispevajo še uporaba cigaret, čezmerno uživanje alkohola in premalo telesne dejavnosti (2).

Španska raziskava je pokazala, da je bilo uživanje mediteranske prehrane povezano z boljšo oceno duševnega in telesnega počutja (13). Prehrana nosečnic in otrok v zgodnjem otroštvu je povezana z njihovim duševnim zdravjem v odraslosti (14,15). Pomembno pomanjkanje hrane v kritičnih razvojnih obdobjih v nosečnosti se povezuje z večjo pojavnostjo razpoloženskih in psihotičnih motenj ter zasvojenosti v kasnejših življenjskih obdobjih (16-18). Objavljena sta bila dva sistematična pregleda raziskav o povezanosti prehrane in duševnega zdravja. Opisujeta povezavo med nezdravo prehrano in depresijo kot tudi slabšim

duševnim zdravjem pri otrocih in mladostnikih (19,20).

Epidemiološke in prospektivne raziskave so pokazale na povezavo med zdravim prehranjevanjem in zmanjšano prevalenco ali manjšim tveganjem za nastanek depresije (21,22) in zmanjšanim tveganjem za samomor (23). Metaanalizi sta pokazali na povezavo med mediteransko prehrano in manjšim tveganjem za blagi kognitivni upad in Alzheimerjevo demenco (24,25). Velika randomizirana raziskava PERIMED je pokazala na pomemben trend pri zmanjšanju tveganja za depresijo ob uporabi mediteranske diete z dodatkom oreščkov, kar je bilo posebej opazno pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (26). Klinična raziskava je pokazala, da je svetovanje spremembe diete lahko tako učinkovito kot psihoterapija (27).

Prehranska dopolnila, ki imajo znanstveno dokazano nevrokemično modulatorno delovanje in bi lahko koristila pri zdravljenju duševnih bolezni, zajemajo omega-3 maščobne kisline, S-adenozil metionin, N-acetil cistein, cink, vitamine B in vitamin D (2). Osredotočanje zgolj na prehranske dodatke (28) lahko zamaskira potencialno vlogo kombinacije hranil, ki zadostijo naravnim fiziološkim potrebam telesa (29). Primer je cink, pri katerem so predklinične in klinične raziskave pokazale na povezavo med dodajanjem tega elementa in boljšim izidom pri bolnikih z depresijo; dodatek cinka so povezovali z boljšim odgovorom bolnikov na zdravljenje z antidepressivi (30,31). Opisano je kombinirano delovanje omega-3 maščobnih kislin in cinka, ki preko epigenetskih sprememb vplivajo na nevronske celice (32). Raziskavi na človeških nevronskih celicah sta pokazali, da so histoni ključni element pri epigenetskih spremembah, na katere vplivajo tako cink kot omega-3 maščobne kisl-

ne (32,33). Cink je zmanjšal acetilacijo histonov, med tem ko so omega-3 maščobne kisline izboljšale neravnovesje acetilacijske homeostaze (32).

Starodavna praksa shranjevanja živil s procesom fermentacije spada k tradicionalnim zaščitnim prehranjevalnim režimom (3). Fermentacija je proces razgradnje, ki ga povzročajo mikroorganizmi ali encimi rastlinskega ali živalskega izvora in se uporablja za shranjevanje živil že več kot tisoč let (34). Uporaba mikroorganizmov, ki izhajajo iz fermentirane hrane, lahko ugodno vpliva na zdrav črevesni ekosistem (3,34). Fermentacija lahko izboljša biorazpoložljivost vitaminov B, magnezija in cinka (35-38). Proteoliza v fermentiranem mleku lahko vodi v večjo vsebnost peptidov in prostih aminokislin (39). Na področju psihiatrije je malo kliničnih raziskav, ki bi preverjale učinke fermentirane hrane na duševno zdravje. Ena takšnih raziskav je pokazala, da je bilo pri mlajših odraslih z visoko stopnjo nevroze uživanje fermentirane hrane povezano z manj simptomi socialne anksioznosti (40). Bazične in živalske raziskave opisujejo ugodne učinke fermentirane hrane na kognitivne sposobnosti in njene nevroprotektivne mehanizme (41). Hipotetično fermentacija preoblikuje kemično sestavo hranil, izboljša njihovo učinkovitost in biorazpoložljivost (42) in ima ugodne učinke preko vplivov na sestavo črevesne mikrobiote (3).

3. Omega-3 polinenasičene maščobne kisline

Človeški možgani so po suhi teži sestavljeni v 80 % iz lipidov. Esencialne maščobne kisline pridejo v človeški organizem zgolj preko prehrane in sestavljajo 15–30 % suhe teže možganov in vplivajo na mehanizme celičnega signaliziranja preko noradrenalinskih, dopa-

minskih in serotoninskih nevronskih poti. Imajo tudi protivnetne in antiapoptozne učinke, povečajo fluidnost membran in nevrogenozo preko spodbujanja BDNF (*angl.* brain-derived neurotrophic factor) (2,43,44). Omega-3 maščobne kisline bi lahko imele preventivno vlogo pri posameznikih, ki imajo veliko tveganje za razvoj psihoze (44,45). Žal pa na podlagi metaanaliz ni bilo mogoče jasno ugotoviti, ali uživanje omega-3 maščobnih vpliva na zdravljenje shizofrenije (46-49). Metaanalizi sta pokazali, da je uporaba omega-3 maščobnih kislin učinkovita pri zdravljenju depresivnih simptomov, še posebej uporaba višjih odmerkov ob sočasni antidepresivni terapiji (50,51). Pri zdravljenju bipolarnе motnje so po podatkih iz raziskav dodane omega-3 maščobne kisline ugodne samo za zdravljenje depresivnih simptomov, ne pa tudi maničnih (52,53). Metaanalizi sta pokazali majhen do zmerno ugoden učinek omega-3 maščobnih kislin v visokih odmerkih pri zdravljenju motnje pozornosti in hiperaktivnosti (ADHD) pri otrocih (54,55), tretja metaanaliza pa je ob podobnih zaključkih poudarila, da se njihova objektivnost omejuje zaradi razlike v metodologiji posameznih raziskav, izrazitega učinka placeba in pristranskosti (*bias*) (56). Pri odmerjanju omega-3 maščobnih kislin se ob upoštevanju dobre prenosljivosti in varnosti uporabljajo odmerki do 5 g/dan (44).

4. S-adenozil metionin (SAM)

SAM je žveplo vsebujoča endogena snov, ki je vpletena v metilacijo nevrottransmitterjev, odgovornih za razpoloženje (2). Klinični raziskavi sta pokazali, da je SAM lahko potencialno učinkovit kot antidepresiv (57) ali kot dodatno zdravljenje poleg antidepresivov (58).

5. N-acetil cistein (NAC)

NAC se uporablja kot antidot pri predoziranju z acetaminofenom (59). Ta aminokislinska spojina deluje na glutamatni in dopaminski sistem, deluje tudi protivnetno, antioksidativno in nevroprotektivno (59,60). NAC so preučevali kot možno zdravljenje bipolarnе depresije, shizofrenije, avtizma, trihotilomanije in drugih kompulzivnih kot tudi odvisniških vedenj, a je sistematični pregled raziskav pokazal, da rezultati niso enoznačni, zato se zaenkrat uporaba NAC v psihiatriji ne priporoča (59,61). Preliminarni pozitivni rezultati potrebujejo potrditev na večjih vzorcih z daljšim spremljanjem, NAC pa ostaja na podlagi dobre prenosljivosti in dostopnosti pomembna tarča raziskovanja v psihiatriji (62).

6. Elementi

Cink je v telesu element v sledovih in vpliva na citokine, na nevrogenozo hipokampusa preko stimulacije BDNF in spreminja aktivnosti N-metil D-aspartata in glutamata. Vpleten pa je tudi v presnovo omega-3 ter drugih esencialnih maščobnih kislin (63,64). Pomanjkanje cinka so povezovali z več depresivnimi simptomi (65). Sistematični pregled raziskav in metaanaliza kažejo, da je dodajanje cinka učinkovito pri zdravljenju depresivnega razpoloženja kot monoterapija ali kot dodatek k antidepresivom (30,31,63).

Raziskave so pokazale, da so otroci z ADHD z motnjami spanja (predvsem sindrom nemirnih nog) nagnjeni k pomanjkanju železa. Pomanjkanje železa naj bi tudi zmanjšalo učinkovitost zdravljenja s psihostimulansi (66). Zaenkrat ostajajo priporočila, da nadomeščamo železo pri ADHD zgolj, kadar gre za njegovo pomanjkanje (67).

7. Vitamini

Vitamini skupine B so potrebni za pravilno nevronske delovanje. Folacin (vitamin B9) je potreben za sintezo noradrenalina, serotonina in dopamina. Pomanjkanje folacina je pogosto pri depresivnih bolnikih in pri slabšem odgovoru na zdravljenje z antidepresivi (68). Metaanaliza je pokazala, da kratkotrajna uporaba folacina in vitamina B12 ni izboljšala depresivnih simptomov pri zdravljenju depresije z antidepresivi, medem ko so dolgotrajno uporabo teh vitaminov povezovali z zmanjšanjem tveganja za relaps in s preventivo pri posameznikih s povečanim tveganjem za razvoj depresije (69).

Piridoksin (vitamin B6) v višjih odmerkih so na podlagi sistematičnega pregleda raziskav povezovali z ugodnimi učinki na ekstrapiramidne simptome ob uporabi antipsihotikov (70), natančen mehanizem tega učinka pa zaenkrat ni poznan (71).

Sistematični pregled raziskav ni pokazal povezave med koncentracijami vitamina B12 in kognitivnim upadom ali Alzheimerjevo demenco (72). Prav tako ni prepričljivih dokazov, ki bi podpirali učinkovitost uporabe vitamina A, vitamina C ali vitamina E kot monoterapije ali v kombinaciji z drugimi antioksidanti pri preprečevanju kognitivnega upada (73).

Vitamin D je nevrosteroid, ki igra pomembno vlogo v proliferaciji, diferenciaciji in signaliziranju s kalcijem v osrednjem živčnem sistemu, ima pa tudi nevrotrofično in nevroprotektivno delovanje (74). Metaanaliza ni pokazala povezave med dodajanjem vitamina D in boljšim izidom zdravljenja depresije (75). Pri bolnikih s shizofrenijo so beležili nižje ravni vitamina D, a zaenkrat ni kliničnih raziskav, ki bi preučevale potencialne psihotropne učinke doda-

janja vitamina D pri bolnikih s psihozo (76,77).

Psihiatrične bolezni lahko vodijo v pomanjkanje vitaminov in mineralov. Dobro je poznano pomanjkanje tiamina (vitamin B₁) pri zasvojenosti z alkoholom, zaradi česar je nadomeščanje tega vitamina lahko pomembno pri zdravljenju odtegnitvenih simptomov. Čeprav v razvitih državah niso našli pogostega pomanjkanja vitaminov, je potrebno pri bolnikih z duševno motnjo pomisliti na sindrome, povezane s pomanjkanjem le-teh, kot sta perniciozna anemija ali Wernikejeva encefalopatija (5).

8. Črevesna mikrobiota in psihobiotiki

Človeško črevesje vsebuje približno 10^{14} – 10^{15} mikroorganizmov z več kot 1000 različnimi vrstami bakterij (poleg glivic, virusov in arhej), kar je 10-krat več kot je celic v človeškem organizmu. Črevesna mikrobiota igra ključno vlogo pri presnovi v črevesju, zaščiti pred okoljskimi patogenimi mikroorganizmi, črevesni peristaltiki in odzivnosti imunskega sistema. Ti komenzalni mikrobi lahko proizvajajo kratkoverižne maščobne kisline, nekatere neurotransmiterje in esencialne aminokisline, kot je triptofan. Črevesna mikrobiota lahko preko neuroendokrinih mehanizmov vpliva na raven neurotransmiterjev v možganih in s tem na vedenje, čustveno in kognitivno delovanje posameznika; a tudi možgani lahko vplivajo na sestavo mikrobiote (78,79). Razvoj mikrobiote po rojstvu poteka postopno; na njeno končno sestavo pa pomembno vplivajo dejavniki, kot so prehranjevalne navade, bolezni in zdravljenje z antibiotiki. Vse večje zavedanje o pomenu vpliva mikrobiote na fiziološke procese v telesu in na zdravje je pripeljalo do razvoja različnih strategij, s katerimi skušamo

vplivati na sestavo in delovanje mikrobiote. Uporaba probiotikov (specifičnih živih mikroorganizmov, katerih uživanje v zadostni količini koristno vpliva na zdravje) in prebiotikov (neprebavljivih sestavin hrane, ki selektivno spodbujajo rast in/ali aktivnost omejenega števila zdravju koristnih bakterij) v zadnjih desetletjih strmo narašča. Za njihov učinek je pomembnih več mehanizmov: sprememba črevesnega okolja, vpliv na črevesno sluznično pregrado, uravnavanje imunskega odziva itd. (79). Povezava mikrobiota – črevo – možgani ima potencialno vlogo v patogenezi več bolezni, kjer ima vnetni proces pomembno vlogo: pri motnjah razpoloženja, motnjah avtističnega spektra, ADHD in debelosti (80).

Žive organizme, ki preko črevesja vplivajo na možgane in pomagajo bolnikom z duševnimi motnjami, če so zaužiti v zadostni količini, imenujemo psihobiotiki (81). Te bakterije so sposobne proizvajati in izločati nevroativne snovi (GABA in serotonin), ki delujejo na osi možgani – črevo, tako da znižajo aktivnost stresne hipotalamično-hipofizno-adrenalne osi, ali pa imajo protivnetne učinke, ki vplivajo na potek nevropsihiatričnih bolezni (81). Nekateri črevesni mikroorganizmi (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Candida* in *Streptococcus*) imajo lahko psihotropne učinke, tako da izločajo neurotransmiterje: GABA, glicin, serotonin in kateholamini ali vplivajo preko endokanabinoidnega sistema (82). Do sedaj so raziskovali psihobiotike pretežno na živalskih modelih. Malo je kliničnih raziskav. Metaanaliza raziskav na bolnikih z diagnozo sindrom razdražljivega črevesa izpostavlja, da so posamezne klinične raziskave po uporabi psihobiotikov poročale o nižanju anksioznosti, depresivnosti in črevesnega vnetja (12). Ob dnevnem uživanju probiotikov, ki vsebujejo

L. helveticus in *B. longum*, v trajanju meseca dni so zdravi preiskovanci poročali o manj psihološkega stresa (83). Pri iskanju povezav med črevesnim mikrobiomom in depresijo niso prišli do enotnih spoznanj (84). Pri boleznih iz avtističnega spektra je pregled raziskav pokazal, da posegi z antibiotiki in probiotiki vplivajo na izboljšanje vedenja in komunikacijo pri avtističnih otrocih (85). Zaenkrat je premalo kliničnih raziskav, predvsem randomiziranih s placebom kontroliranih, na podlagi katerih bi lahko prišli do jasnih zaključkov o učinkovitosti probiotikov pri vzdrževanju duševnega zdravja (86-88).

9. Zaključek

Povezava med hrano, mikrobioto, črevesno presnovo, imunskim sistemom, črevesnim, vegetativnim in osrednjim živčnim sistemom se pogosto obravnava. Zaenkrat imamo rezultate predvsem na bazični ravni, ukvarjajo se s prepoznavanjem mehanizmov delovanja, malo pa je kliničnih raziskav. Zato je znanega še premalo, da bi lahko govorili o klinični uporabi, ki bi bila podprta z dokazi. Prehransko zdravljenje in uporaba prehranskih dopolnil pa imata glede na znane izsledke potencial pri preprečevanju in zdravljenju duševnih motenj.

Literatura

1. Logan AC, Jacka FN, Craig JM, Prescott SL. The Microbiome and Mental Health: Looking Back, Moving Forward with Lessons from Allergic Diseases. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2016;14(2):131-47.
2. Sarris J, I. Papakostas G, Vitolo O, Fava M, Mischoulon D. S-adenosyl methionine (SAME) versus escitalopram and placebo in major depression RCT: Efficacy and effects of histamine and carnitine as moderators of response. *Journal of Affective Disorders*. 2014;164:76-81.
3. Selhub EM, Logan AC, Basted AC. Fermented foods, microbiota, and mental health: ancient practice meets nutritional psychiatry. *Journal of Physiological Anthropology*. 2014;33(1):2.
4. Logan AC, Jacka FN. Nutritional psychiatry research: an emerging discipline and its intersection with global urbanization, environmental challenges and the evolutionary mismatch. *Journal of Physiological Anthropology*. 2014;33(1):22.
5. Himmerich H, Erbguth F. Ernährung und Nahrungsergänzungsmittel bei psychiatrischen Erkrankungen. *Der Nervenarzt*. 2014;85(12):1512-20.
6. Azzini E, Polito A, Fumagalli A, Intorre F, Venneria E, Durazzo A, et al. Mediterranean Diet Effect: an Italian picture. *Nutrition Journal*. 2011;10(1).
7. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease. *The American journal of medicine*. 2015;128(3):229-38.
8. oldwayspt.org. [internet]. Boston: Oldways Preservation & Exchange Trust; [updated januar 2009; cited 2017]. Available from: <http://7www.oldwayspt.org/>.
9. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14.
10. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*. 2014;34(46):15490-6.
11. Schmidt C. Mental health: thinking from the gut. *Nature*. 2015;518(7540):S12-5.
12. Tang F, Reddy BL, Saier MH, Jr. Psychobiotics and their involvement in mental health. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2014;24(4):211-4.
13. Munoz MA, Fito M, Marrugat J, Covas MI, Schroder H, Regidor, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health. *Br J Nutr*. 2009;101(12):1821-7.
14. Jacka FN, Ystrom E, Brantsaeter AL, Karevold E, Roth C, Haugen M, et al. Maternal and early postnatal nutrition and mental health of offspring by age 5 years: a prospective cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(10):1038-47.
15. Steenweg-de Graaff J, Tiemeier H, Steegers-Theunissen RP, Hofman A, Jaddoe VW, Verhulst FC, et al. Maternal dietary patterns during pregnancy and child internalising and externalising problems. *The Generation R Study*. *Clin Nutr*. 2014;33(1):115-21.
16. Brown AS, Susser ES, Lin SP, Neugebauer R, Gorman JM. Increased risk of affective disorders in males after second trimester prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944-45. *Br J Psychiatry*. 1995;166(5):601-6.
17. Franzek EJ, Sprangers N, Janssens AC, Van Duijn CM, Van De Wetering BJ. Prenatal exposure to the 1944-45 Dutch 'hunger winter' and addiction later in life. *Addiction*. 2008;103(3):433-8.

18. Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944–1945. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(12):983–8.
19. O’Neil A, Quirk SE, Housden S, Brennan SL, Williams LJ, Pasco JA, et al. Relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. *Am J Public Health*. 2014;104(10):e31–42.
20. Khalid S, Williams CM, Reynolds SA. Is there an association between diet and depression in children and adolescents? A systematic review. *Br J Nutr*. 2016;116(12):2097–108.
21. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(1):181–97.
22. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013;74(4):580–91.
23. Nanri A, Mizoue T, Poudel-Tandukar K, Noda M, Kato M, Kurotani K, et al. Dietary patterns and suicide in Japanese adults: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Br J Psychiatry*. 2013;203(6):422–7.
24. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271–82.
25. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015;172(4):323–34.
26. Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez MA, Estruch R, Salas-Salvado J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med*. 2013;11:208.
27. Stahl ST, Albert SM, Dew MA, Lockovich MH, Reynolds CF, 3rd. Coaching in healthy dietary practices in at-risk older adults: a case of indicated depression prevention. *Am J Psychiatry*. 2014;171(5):499–505.
28. Rucklidge JJ, Johnstone J, Kaplan BJ. Magic bullet thinking—why do we continue to perpetuate this fallacy? *Br J Psychiatry*. 2013;203(2):154.
29. Rucklidge JJ, Kaplan BJ. Broad-spectrum micronutrient formulas for the treatment of psychiatric symptoms: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(1):49–73.
30. Doboszewska U, Wlaz P, Nowak G, Radziwon-Zaleska M, Cui R, Mlyniec K. Zinc in the Monoaminergic Theory of Depression: Its Relationship to Neural Plasticity. *Neural Plast*. 2017;2017:3682752.
31. Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, Goldberger K, Harimoto T, Lanctot KL. Zinc in depression: a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2013;74(12):872–8.
32. Sadli N, Ackland ML, De Mel D, Sinclair AJ, Suphioglu C. Effects of zinc and DHA on the epigenetic regulation of human neuronal cells. *Cell Physiol Biochem*. 2012;29(1–2):87–98.
33. Suphioglu C, Sadli N, Coonan D, Kumar L, De Mel D, Lesheim J, et al. Zinc and DHA have opposing effects on the expression levels of histones H3 and H4 in human neuronal cells. *Br J Nutr*. 2010;103(3):344–51.
34. Chilton SN, Burton JP, Reid G. Inclusion of fermented foods in food guides around the world. *Nutrients*. 2015;7(1):390–404.
35. D’Aimmo MR, Mattarelli P, Biavati B, Carlsson NG, Andlid T. The potential of bifidobacteria as a source of natural folate. *J Appl Microbiol*. 2012;112(5):975–84.
36. Rodrigues FC, Castro AS, Rodrigues VC, Fernandes SA, Fontes EA, de Oliveira TT, et al. Yacon flour and Bifidobacterium longum modulate bone health in rats. *J Med Food*. 2012;15(7):664–70.
37. Bergillos-Meca T, Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C, Artacho R, Olalla M, Gimenez R, et al. The probiotic bacterial strain *Lactobacillus fermentum* D3 increases *in vitro* the bioavailability of Ca, P, and Zn in fermented goat milk. *Biol Trace Elem Res*. 2013;151(2):307–14.
38. Gupta U, Rudramma, Rati ER, Joseph R. Nutritional quality of lactic fermented bitter gourd and fenugreek leaves. *Int J Food Sci Nutr*. 1998;49(2):101–8.
39. Ghosh D, Chattoraj DK, Chattopadhyay P. Studies on changes in microstructure and proteolysis in cow and soy milk curd during fermentation using lactic cultures for improving protein bioavailability. *J Food Sci Technol*. 2013;50(5):979–85.
40. Hilimire MR, DeVlyder JE, Forestell CA. Fermented foods, neuroticism, and social anxiety: An interaction model. *Psychiatry Res*. 2015;228(2):203–8.
41. Kim B, Hong VM, Yang J, Hyun H, Im JJ, Hwang J, et al. A Review of Fermented Foods with Beneficial Effects on Brain and Cognitive Function. *Prev Nutr Food Sci*. 2016;21(4):297–309.
42. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36(5):305–12.
43. Hallahan B, Garland MR. Essential fatty acids and mental health. *Br J Psychiatry*. 2005;186:275–7.
44. Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. Supplementation with Omega-3 Fatty Acids in Psychiatric Disorders: A Review of Literature Data. *J Clin Med*. 2016;5(8).
45. Politi P, Rocchetti M, Emanuele E, Rondanelli M, Barale F. Randomized placebo-controlled trials of omega-3 polyunsaturated fatty acids in psychiatric disorders: a review of the current literature. *Curr Drug Discov Technol*. 2013;10(3):245–53.
46. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD001257.
47. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(12):1954–67.
48. Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):179–85.

49. Akter K, Gallo DA, Martin SA, Myronyuk N, Roberts RT, Stercula K, et al. A review of the possible role of the essential fatty acids and fish oils in the aetiology, prevention or pharmacotherapy of schizophrenia. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(2):132–9.
50. Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2014;9(5):e96905.
51. Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MW, Ruhe HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2016;6:e756.
52. Montgomery P, Richardson AJ. Omega-3 fatty acids for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD005169.
53. Kraguljac NV, Montori VM, Pavuluri M, Chai HS, Wilson BS, Unal SS. Efficacy of omega-3 fatty acids in mood disorders - a systematic review and metaanalysis. *Psychopharmacol Bull.* 2009;42(3):39–54.
54. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(10):991–1000.
55. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry.* 2013;170(3):275–89.
56. Puri BK, Martins JG. Which polyunsaturated fatty acids are active in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving PUFA supplementation? A fatty acid validated meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2014;90(5):179–89.
57. Sarris J, Papakostas GI, Vitolo O, Fava M, Mischoulon D. S-adenosyl methionine (SAME) versus escitalopram and placebo in major depression RCT: efficacy and effects of histamine and carnitine as moderators of response. *J Affect Disord.* 2014;164:76–81.
58. Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I, Alpert JE, Fava M. S-adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry.* 2010;167(8):942–8.
59. Deepmala, Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;55:294–321.
60. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(3):167–77.
61. Smith L, Tracy DK, Giaroli G. What Future Role Might N-Acetyl-Cysteine Have in the Treatment of Obsessive Compulsive and Grooming Disorders?: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(1):57–62.
62. Minarini A, Ferrari S, Galletti M, Giambalvo N, Perrone D, Rioli G, et al. N-acetylcysteine in the treatment of psychiatric disorders: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(3):279–92.
63. Lai J, Moxey A, Nowak G, Vashum K, Bailey K, McEvoy M. The efficacy of zinc supplementation in depression: systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord.* 2012;136(1–2):e31–9.
64. Eder K, Kirchgessner M. Dietary fat influences the effect of zinc deficiency on liver lipids and fatty acids in rats force-fed equal quantities of diet. *J Nutr.* 1994;124(10):1917–26.
65. Levenson CW. Zinc: the new antidepressant? *Nutr Rev.* 2006;64(1):39–42.
66. Cortese S, Angriman M, Lecendreux M, Konofal E. Iron and attention deficit/hyperactivity disorder: What is the empirical evidence so far? A systematic review of the literature. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(10):1227–40.
67. Soto-Insuga V, Calleja ML, Prados M, Castano C, Losada R, Ruiz-Falco ML. [Role of iron in the treatment of attention deficit-hyperactivity disorder]. *An Pediatr (Barc).* 2013;79(4):230–5.
68. Fava M, Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 5:12–7.
69. Almeida OP, Ford AH, Flicker L. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *Int Psychogeriatr.* 2015;27(5):727–37.
70. Adelufosi AO, Abayomi O, Ojo TM. Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(4):CD010501.
71. Umar MU, Isa AA, Abba AH. High dose pyridoxine for the treatment of tardive dyskinesia: clinical case and review of literature. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016;6(2):152–6.
72. O'Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S. Vitamin B(1)(2) status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr.* 2012;108(11):1948–61.
73. Krause D, Roupas P. Effect of Vitamin Intake on Cognitive Decline in Older Adults: Evaluation of the Evidence. *J Nutr Health Aging.* 2015;19(7):745–53.
74. Groves NJ, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu Rev Nutr.* 2014;34:117–41.
75. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AM. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition.* 2015;31(3):421–9.
76. Belvederi Murri M, Respino M, Masotti M, Innamorati M, Mondelli V, Pariante C, et al. Vitamin D and psychosis: mini meta-analysis. *Schizophr Res.* 2013;150(1):235–9.

77. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3863–72.
78. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol.* 2014;28(8):1221–38.
79. Orel R. Gut microbiota, probiotics and prebiotics in pediatrics. *Zdrav Vestn.* 2013;82 supl(1):I-57–64.
80. Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther.* 2015;37(5):984–95.
81. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013;74(10):720–6.
82. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 2012;113(2):411–7.
83. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011;105(5):755–64.
84. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linlokken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(8):1155–62.
85. Critchfield JW, van Hemert S, Ash M, Mulder L, Ashwood P. The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:161358.
86. Romijn AR, Rucklidge JJ. Systematic review of evidence to support the theory of psychobiotics. *Nutr Rev.* 2015;73(10):675–93.
87. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, Fagioli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol.* 2016;22(1):361–8.
88. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N, et al. The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris).* 2015;63(1):35–42.