

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Iva Lukačević**

**Individualni pristup prehrani kod  
poremećaja središnjeg živčanog sustava**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Centru za translacijska i klinička istraživanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Donatelle Verbanac i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Mentorica diplomskog rada: doc.dr.sc. Donatella Verbanac

## Popis i objašnjenje kratica korištenih u ovom radu

**SŽS** - središnji živčani sustav

**P4 medicina** - prediktivna, preventivna, personalizirana i participatorna medicina

**HPA** - hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda od *engl. hypothalamic–pituitary adrenal (axis)*

**ω-3** - omega-3

**CNS** - središnji živčani sustav od *engl. central nervous system*

**AIDS** - sindrom stečene imunodeficijencije od *engl. acquired immunodeficiency syndrome*

**NGS** - sekvenciranje iduće generacije od *engl. next-generation sequencing*

**DNA** - deoksiribonukleinska kiselina od *engl. deoxyribonucleic acid*

**RNA** - ribonukleinska kiselina od *engl. ribonucleic acid*

**cDNA** - komplementarna DNA od *engl. complementary DNA*

**SNP** - polimorfizam individualnih nukleotida od *engl. single-nucleotide polymorphism*

**CNV** - varijanta broja kopija od *engl. copy number variation*

**LOH** - gubitak heterozigotnosti od *engl. loss of heterozygosity*

**HTR1B** - 5-hidroksitriptamin receptor 1B od *engl. 5-hydroxytryptamine receptor 1B*

**SSRI** - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina od *engl. selective serotonin reuptake inhibitors*

**SRM-MS** - masena spektrometrija sa selektivnim nadzorom reakcija od *engl. selective reaction monitoring mass spectrometry;*

**CT** - kompjuterizirana tomografija od *engl. computed tomography*

**NMR** - nuklearna magnetska rezonancija od *engl. nuclear magnetic resonance*

**PCR** - lančana reakcija polimerazom od *engl. polymerase chain reaction*

**rRNA** - ribosomska ribonukleinska kiselina od *engl. ribosomal ribonucleic acid*

**MyD88** - primarni odgovor mijeloidne diferencijacije 88 od *eng. myeloid differentiation primary response 88*

**TLR** - *tollu* sličan receptor od *engl. Toll-like receptor*

**IgA** - imunoglobulin A od *engl. immunoglobuline A*

**T<sub>H</sub>17** - T-pomoćnička vrsta 17 od *engl. T helper 17*

**T<sub>H</sub>1** - T-pomoćnička vrsta 1 od *engl. T helper 1*

**SCFA** - kratkolančana masna kiselina od *engl. short-chain fatty acid*

**NFκB** - nuklearni faktor κB od *engl. nuclear factor-κB*

**IL-12** - interleukin 12

**TNF-α** - faktor tumorske nekroze α od *engl. tumor necrosis factor-α*

**TMA** - trimetilamin od *engl. trimethylamine*

**TMAO** - trimetilamin N-oksid od *engl. trimethylamine N-oxide*

**FMT** - transplantacija fekalne mikrobiote od *engl. fecal microbiota transplantation*

**GBM** - mozak-crijevo-mikrobiota od *engl. gut-brain-microbiota axis*

**POMC** - pro-opiomelanokortin od *engl. pro-opiomelanocortin*

**NPY-AGRP** - neuropeptid Y/aguti-povezan protein od *engl. neuropeptide Y-Agouti-related protein*

**α-MSH** - alfa melanocit stimulirajući hormon od *engl. α-melanocyte-stimulating hormone*

**MCR** - melanokortinski receptor od *engl. melanocortin receptor*

**NPY** - neuropeptid Y od *engl. neuropeptide Y*

**CRH** - kortikotropin-otpuštajući hormon od *engl. corticotropin-releasing hormone*

**PYY** - polipeptid YY od *engl. polypeptide YY*

**PP** - pankreasni peptid od *engl. pancreatic peptide*

**GLP** - glukagonu sličan peptid od *engl. glucagone-like peptide*

**GLP-1** - glukagonu sličan peptid 1 od *engl. glucagone-like peptide-1*

**GLP-2** - glukagonu sličan peptid 2 od *engl. glucagone-like peptide-2*

**LPS** - lipopolisaharid od *engl. lipopolysacharide*

**TLR4** - Tollu sličan receptor 4 od *engl. Toll-like receptor 4*

**IgM** - imunoglobulin M od *engl. immunoglobuline M*

**GABA** - gama aminomaslačna kiselina od *engl. gamma-aminobutyric acid*

**CACNA1C** - podjedinica alfa 1C kalcijskog voltažnog kanala od *engl. calcium voltage-gated channel subunit alpha 1C*

**CACNB2** - podjedinica beta 2 kalcijskog voltažnog kanala od *engl. calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 2*

**CNP** - polimorfizam broja kopija od *engl. copy number polymorphism*

**LSD** - dietilamid lizergične kiseline od *engl. lysergic acid diethylamide*

**IBS** - sindrom iritabilnog crijeva od *engl. irritable bowel syndrome*

**tTG** - tkivna transglutaminaza od *engl. tissue transglutaminase*

**IgG** - imunoglobulin G od *engl. immunoglobuline G*

**AGA** - antiglijadinska protutijela od *engl. anti-gliadin antibodies*

**C1q** - komponenta komplementa 1q od *engl. complement component 1q*

**HSV-2** - herpes simplex virus tip 2 od *engl. herpes simplex virus type 2*

**ALA** - alfa linolenska kiselina od *engl. alpha-linolenic acid*

**EPA** - eikozapentaenoična kiselina od *engl. eicosapentaenoic acid*

**DHA** - dokozaheksaenoična kiselina od *engl. docosahexaenoic acid*

**ω-6** - omega-6

**PUFA** - polinezasićena masna kiselina od *engl. polyunsaturated fatty acid*

**REM** - brzi pomak očiju od *engl. rapid eye movement*

**BDNF** - neurotrofni čimbenik izveden iz mozga od *engl. brain-derived neurotrophic factor*

**CRP** - C-reaktivni protein od *engl. C-reactive protein*

**MAO** - oksidaza monoamina od *engl. monoamine oxidase*

**TeNT** - tetanospazmin od *engl. tetanospasmin*

**ppm** - milijuntnine od *engl. parts per million*

**AMPK/SIRT1** - proteinska kinaza aktivirana adenzin monofosfatom/sirtuin 1 od *engl. adenosine monophosphate activated protein kinase/ sirtuin 1*

**mTOR** - meta za rapamicin sisavca od *engl. mammalian target of rapamycin*

**miRNA** - mikroribonukleinska kiselina od *engl. micro ribonucleic acid*

**A $\beta$**  - amiloid beta od *engl. amyloid beta*

**AGE** - sekundarni produkti uznapredovale glikacije od *engl. advanced glycation end products*

**COMT** - katehol-O-metiltransferaza od *engl. catechol-O-methyltransferase*

# SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| <b>1. SAŽETAK</b> .....  | IX |
| <b>2. SUMMARY</b> .....  | X  |
| <b>3. UVOD</b> .....   | 1  |
| <b>4. PRECIZNA MEDICINA</b> .....  | 2  |
| 4.1. P4 medicina: prediktivna, preventivna, personalizirana i participatorna medicina .....                            | 2  |
| 4.2. Alati P4 medicine .....   | 3  |
| 4.2.1. Sekvenciranje uz pomoć <i>next-generation sequencing</i> metoda.....  | 3  |
| 4.2.2. Proteomika .....  | 4  |
| 4.2.3. Metabolomika .....  | 5  |
| <b>5. HUMANA CRIJEVNA MIKROBIOTA</b> .....   | 6  |
| 5.1. Humana mikrobiota .....   | 6  |
| 5.2. Sastav humane crijevne mikrobiote.....  | 6  |
| 5.3. Funkcije humane crijevne mikrobiote .....   | 7  |
| <b>6. OSOVINA MOZAK-CRIJEVO-MIKROBIOTA</b> .....   | 9  |
| 6.1. Utjecaj središnjeg živčanog sustava na probavni sustav .....  | 10 |
| 6.2. Utjecaj probavnog sustava i masnog tkiva na središnji živčani sustav .....  | 10 |
| 6.2.1. Hormoni probavnog sustava i masnog tkiva koji utječu na SŽS .....   | 11 |
| 6.3. Uloga crijevne mikrobiote .....   | 12 |
| <b>7. SPECIFIČNOSTI NUTRITIVNOG STATUSA I MIKROBIOTE U ETIOPATOLOGIJI POREMEĆAJA SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA</b> ..... | 13 |
| <b>7.1. Shizofrenija</b> .....   | 13 |
| 7.1.1. Etiologija, klinička slika i liječenje .....  | 13 |
| 7.1.2. Poremećaji crijevne funkcije u shizofreniji .....   | 14 |
| 7.1.3. Hipoteze o preosjetljivostima na gluten i kazein .....  | 14 |
| 7.1.4. Nutritivni deficiti pronađeni kod oboljelih od shizofrenije.....  | 17 |
| <b>7.2. Depresija</b> .....  | 19 |
| 7.2.1. Etiologija, klinička slika i liječenje .....  | 19 |
| 7.2.2. Utjecaj mikrobiote u depresiji .....  | 20 |
| 7.2.3. Psihobiotici .....  | 21 |
| 7.2.4. Nutritivni deficiti pronađeni kod oboljelih od depresije .....  | 23 |
| <b>7.3. Dječji autizam</b> .....   | 24 |
| 7.3.1. Etiologija, klinička slika i liječenje .....  | 24 |
| 7.3.2. Utjecaj mikrobiote u dječjem autizmu .....  | 25 |

|   |    |
|---|----|
| <b>7.4. Alzheimerova bolest</b> .....   | 27 |
| 7.4.1. Etiologija, klinička slika i liječenje.....  | 27 |
| 7.4.2. Uloga $\omega$ -3 i prirodnih polifenola u etiopatogenezi Alzheimerove bolesti .....     | 27 |
| 7.4.3. Uloga AGE ( <i>engl. advanced glycation end products</i> ) u Alzheimerovoj bolesti ..... | 29 |
| <b>7.5. Parkinsonova bolest</b> .....   | 30 |
| 7.5.1. Etiologija, klinička slika i liječenje.....  | 30 |
| 7.5.2. Uloga osovine mozak-crijevo ( <i>engl. gut-brain axis</i> ) u Parkinsonovoj bolesti..... | 30 |
| 7.5.3. Promjene u mikrobioti kod oboljelih od Parkinsonove bolesti .....                        | 32 |
| <b>8. ZAKLJUČAK</b> .....   | 32 |
| <b>9. ZAHVALE</b> .....   | 33 |
| <b>10. LITERATURA</b> .....   | 34 |
| <b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....  | 48 |



# 1. SAŽETAK

## Individualni pristup prehrani kod poremećaja središnjeg živčanog sustava

Iva Lukačević

Poremećaji središnjeg živčanog sustava predstavljaju heterogenu skupinu poremećaja koja obuhvaća i neurološke i psihijatrijske entitete. Globalnim porastom prevalencije poglavito depresije, ali i Alzheimerove demencije i poremećaja iz spektra pervazivnih razvojnih poremećaja, poremećaji SŽS-a sve više dolaze u fokus medicinske i šire zajednice. Pristupom tehnologijama kao što su sekvenciranje nove generacije, proteomika, metabolomika i drugi alati P4 medicine, otvaraju se vrata novim mogućnostima prevencije, ranog prepoznavanja, dijagnostike i liječenja svih bolesti pa tako i poremećaja središnjeg živčanog sustava. U mehanizme održavanja homeostaze ljudskog organizma ulazi i održavanje homeostaze mikrobiote, a nova znanstvena pitanja otvaraju se u području uloge ljudske mikrobiote u zdravlju i bolesti svoga domaćina. Otkrivene su brojne uloge ljudske crijevne mikrobiote, od održavanja crijevne barijere, proizvodnje neurotransmitera, imunološke uloge, uloge u modulaciji HPA osovine itd. pa sve do uloge u etiopatogenezi poremećaja središnjeg živčanog sustava. Ljudski probavni sustav je na brojne načine povezan sa središnjim živčanim sustavom, kroz osovinu mozak-crijevo, čiji se puni potencijal otkrio tek u novije vrijeme saznanjima o presudnoj ulozi mikrobiote u njenim mehanizmima. Istraživanja donose zanimljive spoznaje o mnogim zajedničkim karakteristikama nutritivnih profila oboljelih od istih poremećaja SŽS-a, kao što su česta preosjetljivost na gluten i kazein kod oboljelih od shizofrenije i dječjeg autizma, specifičnosti mikrobiote kod oboljelih od depresije, dječjeg autizma i Parkinsonove bolesti, nedostatak  $\omega$ -3 masnih kiselina, nedostatak vitamina D, nedostatak folata kod oboljelih od shizofrenije i depresije, dobrobit prirodnih fenola u Alzheimerovoj bolesti, uloga osovine mozak-crijevo u Parkinsonovoj bolesti i dr. Otvaraju se vrata potencijalno novim dijetoterapijskim opcijama u liječenju ovih poremećaja i zasigurno će translacijom u kliničku praksu u budućnosti osigurati obuhvatniju i kvalitetniju skrb za oboljele.

*Ključne riječi: P4 medicina, poremećaji SŽS-a, prehrana, individualni pristup*

## 2. SUMMARY

### Individual approach to nutrition in CNS disorders

Iva Lukačević

CNS disorders represent a heterogeneous group of disorders that include both neurological and psychiatric entities. With the global increase in prevalence of depression particularly, but also Alzheimer's dementia and disorders of pervasive developmental disturbance spectrum, CNS disorders are increasingly coming to focus of the medical and wider community. Through the access to new technologies such as next generation sequencing, proteomics, metabolomics and other tools of P4 medicine, new possibilities arise for prevention, early detection, diagnosis and treatment of all diseases, including CNS disorders. Among the mechanisms of maintenance of the homeostasis of the human organism, the maintenance of microbiota homeostasis is of importance, too, and novel scientific questions about the role of human microbiota in both health and illness of its host arise. Numerous roles of human intestinal microbiota have already been discovered, from intestinal barrier maintenance, neurotransmitter production, role in the immune system, modulation of the HPA axis etc. to its role in CNS disorders. The human digestive system is in many ways associated with the CNS, through the so-called gut-brain axis whose whole potential has only recently been discovered by learning about the crucial role of microbiota in its mechanisms. Many researches bring interesting insight into the many common characteristics of nutritional profiles of patients suffering of the same CNS disorders, such as frequent gluten and casein hypersensitivity in schizophrenia and childhood autism, disturbance in microbiota homeostasis in depression, childhood autism and Parkinson disease,  $\omega$ -3 fatty acids deficiency, vitamin D deficiency, folate deficiency in schizophrenia and depression, the benefit of natural polyphenols in Alzheimer's disease, the role of the gut-brain axis in Parkinson disease, etc. New possibilities arise when it comes to treating these disorders *via* nutritional interventions and future translation into clinical practice will most certainly provide more comprehensive and higher standards of quality care for the patients.

*Key words: P4 medicine, CNS disorders, nutrition, individual approach*

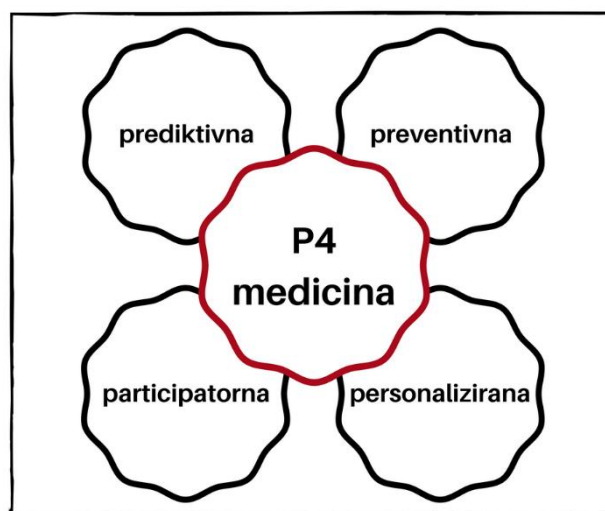
### 3. UVOD

Poremećaji središnjeg živčanog sustava skupina su poremećaja vrlo heterogene etiopatogeneze i kliničke slike. Nerijetko karakterizirani nemjerljivim i „neopipljivim“ simptomima, pogotovo u sferi psihijatrijskih poremećaja, ali i još nedovoljno poznatim mehanizmima nastanka, dolaze u sve veći fokus znanstvenih istraživanja. Budući da incidencija pojedinih poremećaja eksponencijalno raste pa se tako procjenjuje da gotovo polovica starijih od 90 godina boluje od Alzheimerove demencije (1), depresija se od 4. najučestalije bolesti penje k vrhu liste (2), dječji autizam ima prevalenciju 2 do 10 na 10 000 stanovnika (3), od shizofrenije obolijeva gotovo 1% populacije (4), a od Parkinsonove bolesti oko 1% populacije starije od 65 godina (5), postaje sve važnije bolest dovoljno rano dijagnosticirati, pravilno liječiti te najpoželjnije, spriječiti. Koncept prediktivne, preventivne, personalizirane i participatorne medicine (P4 medicina) koristi nove i moćne alate kao što su sekvenciranje nove generacije, proteomika i metabolomika, kako bi se svakom pojedincu omogućio individualizirani pristup i kroz cjelovite informacije o stanju njegova organizma moglo na vrijeme intervenirati. Upravo se takvim cjelovitim pristupom dolazi i do novih saznanja u području poremećaja središnjeg živčanog sustava, od genetske podloge predispozicije i nastanka bolesti do specifičnih obilježja nutritivnog profila oboljele osobe te ocjene zdravlja njene mikrobiote, njezinih raznolikosti i funkcija. Mikrobiota je skup svih mikroorganizama koji žive u/na našem tijelu, a zastupljena je uglavnom bakterijama, gljivama i ponekim virusima. Ljudska mikrobiota, pogotovo ona crijevna, ima brojne funkcije čiji poremećaji dovode i do poremećaja SŽS-a, što se otkriva i kroz relativno nova saznanja o golemom utjecaju mikrobiote na funkciju osovine mozak-crijevo (*engl. gut-brain axis*), tolikom da je preimenovala u osovinu mozak-crijevo-mikrobiota (*engl. gut-brain-microbiota axis*). Nutritivni deficiti i posebnosti strukture i funkcija mikrobiote, opaženi kod oboljelih od poremećaja SŽS-a kroz upotrebu nove tehnologije, imaju potencijal postati metom novih terapijskih intervencija.

## 4. PRECIZNA MEDICINA

### 4.1. P4 medicina: prediktivna, preventivna, personalizirana i participatorna medicina

P4 medicina predstavlja sinergiju područja prediktivne, preventivne, personalizirane i participatorne medicine (6). Njen ubrzan razvoj omogućen je rastućim mogućnostima sistemske biologije i općenito sistemskog pristupa medicini u razumijevanju kompleksnosti bolesti današnjice, ali i digitalnom revolucijom koja omogućava prikupljanje i manipulaciju donedavno nezamislivim količinama podataka te donosi razvoj digitalnih uređaja kojima korisnici mogu i sami prikupljati podatke i tako sudjelovati u kreiranju vlastitog zdravlja (6,7). Sistemska biologija bavi se proučavanjem bioloških sistema kao skupova hijerarhijski organiziranih mreža podataka koje funkcioniraju na multiplim razinama, od molekularne sve do populacijske razine (7,8). Sistemska biologija temelj je sistemske medicine koja sistemski pristupa bolesti i zdravlju. Ona će, između ostalog, biti temelj detaljnom razumijevanju mehanizama bolesti, stvaranju novih meta za djelovanje lijekova i stvaranju parametara za učinkovitu procjenu cjelokupnog zdravlja (*wellness*). P4 medicina je njen prozor u kliniku, a zadatak joj je kvantificirati zdravlje (*wellness*) i demistificirati bolest (9).



Slika 1. P4 medicina – prediktivna, preventivna, personalizirana i participatorna medicina.

Leroy Hood, jedan od pionira P4 medicine, govori o bliskoj budućnosti u kojoj će se cjelokupni genom moći sekvencirati unutar sat vremena, uz vrlo prihvatljiv trošak. Razvojem tehnologije bit će moguće analizom jednog uzorka krvi imati uvid u razine desetaka organ-specifičnih proteina i uočiti bolest u njenoj najranijoj fazi. Stratifikacijom bolesti (ali i bolesnika) u male podgrupe bit će omogućeno visoko individualizirano liječenje (6). U području preventivne medicine se na mikroorganizmima istražuju principi preslagivanja poremećenih mreža u organizmu pomoću lijekova, a želi se i sistemskim pristupom naučiti učinkovito inducirati imunološki sustav i možda tako rasvijetliti put novim cjepivima (AIDS, malarija, tuberkuloza) (6,8). Ovakvim pristupom medicini budućnosti omogućuje se da svoje napore preusmjeri na očuvanje zdravlja i zauzme proaktivnu, a ne više tek reaktivnu ulogu (6,8).

## **4.2. Alati P4 medicine**

Hood govori o dva tipa bioloških podataka: digitalnim podacima genoma i okolišnim signalima koji dolaze izvan genoma (8). Prema njemu, krv će biti glavni prozor u organizam, pomoću kojeg se može dijagnosticirati bolest, proučiti djelovanje lijeka na individuu i procijeniti zdravlje svake osobe (6). Razvoj P4 medicine je, između ostalog, uvjetovan i razvojem tehnologija.

### **4.2.1. Sekvenciranje uz pomoć *next-generation sequencing* metoda**

*Next-generation sequencing* (NGS) metode, pomoću kojih se u vrlo kratkom vremenu može simultano odvijati više milijuna reakcija sekvenciranja, ubrzano se razvijaju proteklih godina i otvaraju mogućnost korištenja tehnologije na puno većem uzorku ljudi s puno manje troškova (10). Sekvenciranjem DNA (cijelog genoma, egzoma ili ciljanim sekvenciranjem), RNA (sekvenciranjem cDNA) ili epigenoma (*DNA methylation sequencing*, sekvenciranje kromatina nakon imunoprecipitacije), moguće je usporediti genom od interesa s referentnim genomom (*Human Genome Project, 1990.-2003.*) i tako uočiti genetske varijabilnosti (npr. *SNP, tandem repeats*, insercije i delecije, *CNV, LOH* itd.) (10,11). Već danas je moguće, do određene mjere, analizom genetskog materijala procijeniti rizik za neke kronične bolesti, bolje razumjeti mehanizme

malignog procesa i tako na njega ciljano djelovati te analizom genetskih varijanti procijeniti osjetljivost/učinkovitost djelovanja određenih lijekova (npr. *HTR1B* gen i lijek fluoksetin iz skupine SSRI) (12,13). U budućnosti će uvidom u genom pojedinca biti moguće učinkovitije predvidjeti i prevenirati bolest, provoditi dijagnostičke i terapijske postupke i dugoročno unaprijediti zdravlje (14). Krajnji cilj je mapirati sve genetske varijante povezane s nastankom bolesti, što će biti moguće nakon provedbe velikih populacijskih studija (npr. *1000 Genomes Project*) (11).

#### 4.2.2. Proteomika

Proteomika se bavi analizom ukupnih proteina nekog entiteta – organa, organizma, sistema, a jednim imenom oni se nazivaju proteom (15). Proteini su kompleksne biomolekule koje izvršavaju životne funkcije, a svojom sposobnošću odgovora na promjene uvjeta okoline modifikacijom svoje trodimenzionalne strukture zapravo definiraju fenotip (8,16). Budući da su proteini, uz digitalnu informaciju (aminokiseline translirane iz genomske sekvence), povezani i s analognom, svijajući se u kompleksne trodimenzionalne strukture i pojavljujući se u velikom rasponu koncentracija, njihova analiza je puno kompleksnija (8). Istražuje se njihova uloga u metaboličkim putevima i biološkim procesima, međusobna interakcija, uvjeti ekspresije, post-translacijske modifikacije itd. (17). Razvojem tehnologije, koja se danas zasniva na masenoj spektrometriji, moći će se omogućiti analize nekoliko desetaka organ-specifičnih proteina iz jednog uzorka krvi te tako na vrijeme primijetiti nastanak bolesti (9). Između ostalog, analiza krvnih biomarkera omogućit će i identifikaciju *non-respondera* za određene lijekove i omogućiti točniju prognozu bolesti (18). Prvi testovi koji analiziraju mnogostrukne proteine koristeći tehnologiju *selective reaction monitoring* (SRM-MS) masene spektrometrije, ušli su u kliničku upotrebu. Jedan od njih prati relativnu ekspresiju jedanaest proteina i na temelju toga procjenjuje vjerojatnost da je promjena na plućima nađena CT snimanjem benigna, dok drugi mjerenjem relativnih vrijednosti dvaju proteina i uklapanjem tih rezultata u širu sliku služi procjeni rizika za preuranjeni porod kod asimptomatskih žena koje su iznijele polovicu trudnoće (18). Razvoj proteomike omogućuje i razvoj u istraživanju neurodegenerativnih bolesti i neurotraume, omogućujući bolje razumijevanje mehanizama bolesti i utjecaja genetskih i okolišnih faktora na razvoj i

liječenje bolesti te identificirajući dijagnostičke i prognostičke markere, tako rasvjetljavajući put učinkovitijim dijagnostičkim i farmakoterapijskim opcijama (19).

#### **4.2.3. Metabolomika**

Metabolomika omogućuje profiliranje metabolizma domaćina (čovjeka) i njegove mikrobiote kroz istraživanje metaboloma, skupa biokemijskih spojeva i malih molekula u stanicama, tkivima i tjelesnim tekućinama, služeći se tehnologijom tekuće i plinske kromatografije s masenom spektrometrijom te NMR spektroskopijom (8,20,21). Budući da metaboličko stanje organizma izravno korelira s općim zdravljem osobe, alatima metabolomike dobiva se dragocjen uvid u stanje organizma, može se pratiti i identificirati biomarkere koji odražavaju stanje globalnog metabolizma u organizmu koji je bolestan te kroz farmakometabolomiku, koja analizira metabotip osobe na temelju utjecaja gena, okoline i mikrobiote, predviđati odgovor na terapijsku intervenciju i eventualne nuspojave (20,21). Danas se kroz alate farmakometabolomike već dobiva uvid u varijantne odgovore na farmakoterapiju vrlo često propisivanim lijekovima, kao što su antipsihotici i antidepresivi, antihipertenzivi, statini i dr. (21). Analizom metaboloma dobiva se dragocjen uvid u prehrambene navike pojedinca, budući da je analiza biomarkera iz krvi i urina vrlo pouzdan izvor informacija. Metabolomika tako postaje alat za identifikaciju takvih biomarkera, za analizu metaboličkog odgovora organizma na prehrambene intervencije te alat koji olakšava proučavanje bolesti povezanih s prehrambenim navikama (21). Budući da se alatima metabolomike analizira i mikrobiota, a danas se sve više saznaje o važnosti mikrobiote u održavanju zdravlja te njenoj ulozi u varijabilnom odgovoru na farmakoterapiju te u etiopatogenezi mnogih bolesti, jasno je da razvoj metabolomike otvara vrata i produbljuvanju znanja o ovom donedavno zapostavljenom modulatoru ljudskog zdravlja i bolesti (21).

## 5. HUMANA CRIJEVNA MIKROBIOTA

### 5.1. Humana mikrobiota

Mikrobiotom nazivamo ukupnu zajednicu mikroorganizama, virusa, prokariota i pojedinih jednostaničnih eukariota koji naseljavaju neko područje, a mikrobiomom njen ukupan genetski materijal (22,23). Tom analogijom, humanom mikrobiotom možemo nazvati sve mikroorganizme koji naseljavaju unutrašnjost i površinu ljudskog organizma. Smatra se da više od stotinu trilijuna mikroorganizama nastanjuje naš organizam, a svojim brojem oni deseterostruko nadmašuju broj naših vlastitih stanica (24,25). Budući da se s vlastitom mikrobiotom ispreplićemo na višestrukom broju razina, možemo vlastiti organizam nazvati i ljudskim supraorganizmom (24,26). U posljednje vrijeme veliku pozornost znanstvene zajednice izaziva istraživanje humane crijevne mikrobiote, pogotovo razvojem *-omics* tehnologija i filogenetskom analizom kojom se *multiplex* sekvenciranjem PCR amplikona prikupljenih iz 16S rRNA gena pojedinih taksonomskih grupa u mikrobioti dobiva uvid u sastav i relativnu zastupljenost pojedinih skupina bakterija (27). Kvantitativnom metagenomikom može se analizirati cjelokupni DNA materijal u stolici pa se tako kroz analizu 1267 uzoraka stolice zasad otkrilo 9,9 milijuna gena koji pripadaju mikrobiomu (28,29).

### 5.2. Sastav humane crijevne mikrobiote

Velika većina mikroorganizama probavnog trakta nastanjuje distalni dio crijeva, a gotovo svi pripadaju koljenima *Bacteroidetes* i *Firmicutes* (24,30). Možemo definirati tri enterotipa: enterotip 1 u kojem prevladavaju bakterije roda *Bacteroides*, enterotip 2 u kojem prevladavaju bakterije roda *Prevotella* i enterotip 3 u kojem prevladavaju bakterije roda *Ruminococcus*, a enterotipi su visoko podložni dugoročnim prehranbenim navikama (*Bacteroides* prevladava kod prehrane bogate životinjskim mastima, a *Prevotella* kod prehrane bogate ugljikohidratima) (31,32). Raznolikost na razini sojeva i podvrsta je drastično veća, a smatra se da je, između ostaloga, rezultat prirodne selekcije na mikro i makro razini (najprilagođenije bakterije koje najviše koriste domaćinu)

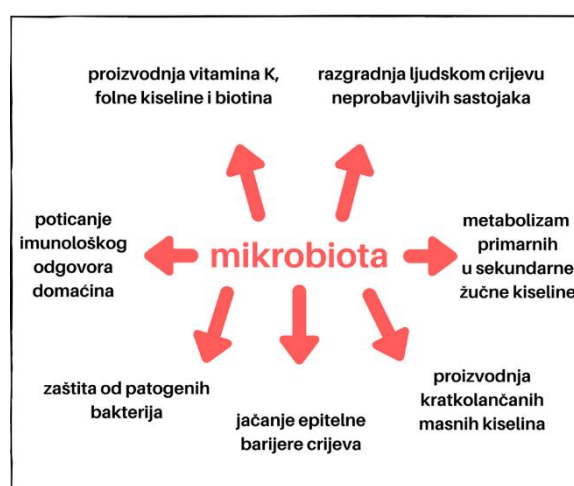


(30). Sastav mikrobiote se nasljeđuje principom poligenškog nasljeđivanja i pod utjecajem je kako gena, tako i okoline pa, iako je mikrobiota članova iste obitelji međusobno slična, ipak se svaki od pojedinaca razlikuje (33,34). Smatra se da se novorođenče rađa sterilno, a način poroda direktno utječe na vrstu mikroorganizama koji će se prvi nastaniti u novorođenčetu: kod vaginalnog poroda novorođenče se prvo izlaže majčinoj vaginalnoj mikrobioti, dok je kod poroda carskim rezom izloženo majčinoj kožnoj mikrobioti (35). U prvim mjesecima života kolonizacija mikrobiote čini se vrlo kaotičnom i u velikoj mjeri je podložna vanjskim utjecajima i događajima u životu dojenčeta, a s vremenom se ustalili i sve više nalikuju mikrobioti odrasle osobe (36,37). Prehrana značajno utječe na sastav mikrobiote, pa ovisno o načinu prehrane mikrobiota može biti stabilna u svojoj raznolikosti, ali može i doći do disbioze i posljedičnog prerastanja tzv. patobionata, odnosno potencijalno patoloških organizama (38). Tako uz tzv. zapadnjačku dijetu, bogatu jednostavnim šećerima i mastima, dolazi do gubitaka bakterijskih vrsta, redukcije raznolikosti i stabilnosti mikrobiote, a istraživanja pokazuju i promjene mikrobiote kod mediteranske prehrane, prehrane bogate mastima, proteinima ili vlaknima, veganske i vegetarijanske prehrane (38). Spoznavši usku povezanost načina prehrane sa zdravljem mikrobiote i uzimajući u obzir činjenicu da sve više istraživanja ukazuje na povezanost zdravlja mikrobiote s nastankom neuropsihijatrijskih poremećaja, otvaraju se nove mogućnosti u terapijskom i istraživačkom pristupu.

### **5.3. Funkcije humane crijevne mikrobiote**

Mikroorganizme humane crijevne mikrobiote ugrubo se može podijeliti na rezidentne bakterije, koje su autohtone svome domaćinu i prate ga kroz gotovo cijeli život te tranzijentne bakterije koje unosimo iz okoline (39). Mnoge su funkcije crijevne mikrobiote: proizvodi vitamin K (40), folnu kiselinu (41) i biotin (42), u kolonu metabolizira primarne žučne kiseline u sekundarne žučne kiseline (deoksikolatna i litokolatna kiselina) (43), sudjeluje u metabolizmu željeza, a neke bakterije vežu ga i na svoju površinu (44), razgrađuje ljudskom crijevu neprobavljive sastojke (30), jača epitelnu barijeru crijeva domaćina (39), štiti domaćina od patogenih bakterija kompetirajući za receptore i hranjive tvari iz crijeva, stvarajući antimikrobne spojeve, ali i inducirajući stvaranje istih u samome crijevu (45). U Lieberkühnovim kriptama nalaze se Panethove stanice, koje

uz enterocite, enteroendokrine i vrčaste stanice čine četiri osnovne vrste stanica u crijevu (27). Panethove stanice sudjeluju u obrani organizma od prodora bakterija mikrobiote, budući da eksprimiraju adapterski protein signalizacije MyD88, koji sudjeluje u prijenosu signala ka stanicama domaćina ako se na TLR (*toll-like* receptore) vežu produkti bakterija. Posljedično tome, stvaraju se antimikrobni spojevi koji će u konačnici prevenirati translokaciju bakterija kroz epitelnu barijeru (27). Komenzalne bakterije crijevne mikrobiote mogu prodrijeti kroz epitelnu barijeru crijeva, ali bivaju zaustavljene od strane dendritičkih stanica koje ih mogu zadržati u sebi danima i potaknute njihovom prisutnošću, a zadržane barijerom mezenteričkih limfnih čvorova, osigurati da upalna reakcija bude lokalno ograničena (46). Ponavljanim podražajem u ovakvim uvjetima osigurava se lokalna sekrecija IgA, koji štiti domaćina od prodora komenzalnih bakterija i sprječava sistemni upalni odgovor domaćina na vlastitu mikrobiotu (46). Dodatno, mikrobiota potiče  $T_H17$  i  $T_H1$  stanični odgovor. Mikrobiota probavnog trakta ima sposobnost proizvodnje različitih metabolita razgradnjom sadržaja u lumenu crijeva, a jednim od najvažnijih pokazale su se kratkolančane masne kiseline (*engl. short-chain fatty acids*; u daljnjem tekstu SCFA) (47). U SCFA pripadaju acetat, butirat i propionat, a nastaju bakterijskom fermentacijom topljivih vlakana (47). Butirat se smatra primarnim izvorom energije za kolonocite (48), suprimira NF- $\kappa$ B (49), povezuje se s inhibicijom rasta stanica kolorektalnog karcinoma (50) itd. Butirat i propionat imaju i sposobnost aktivacije glukoneogeneze (51).



Slika 2. Neke od najvažnijih funkcija humane crijevne mikrobiote.

Promjene u sastavu mikrobiote uvelike utječu na opće stanje organizma domaćina i tzv. disbioze se, između ostaloga, mogu povezati s nastankom metaboličkog sindroma, pretilosti, dijabetesa tipa 2, upalnih bolesti crijeva, sindroma iritabilnog kolona i kolorektalnog karcinoma (52,53). Dodatno, bakterije roda *Bacteroides* povezuje se s povećanjem rizika za kardiovaskularna oboljenja, budući da metabolizmom kolina proizvode trimetilamin (TMA), koji se brzo pretvara u trimetilamin N-oksidi (TMAO), koji dokazano djeluje proaterosklerotski (54). Valja napomenuti da isti metabolički put prolazi i L-karnitin, što ima veliko značenje za zdravlje na razini populacije jer se unos L-karnitina danas znatno povećava (54,55). Budući da enterotip 1, koji obiluje bakterijama ovoga roda, najčešće nalazimo u populacije koja jede tzv. zapadnim načinom i konzumira puno crvenoga mesa, mikrobiotom posredovan nastanak TMAO još je jedan od mogućih razloga zbog kojih su kardiovaskularne bolesti u zapadnom svijetu tako česte (32,54). Promjenama prehrambenih navika, upotrebom probiotika i antimikrobnih spojeva te fekalnom transplantacijom mikrobiote (FMT; transplantacija mikrobiote zdrave osobe osobi koja ima poremećenu mikrobiotu) može se manipulirati sastavom mikrobiote (53). U postupku FMT donorski feces aplicira se u organizam primaatelja kroz klizmu, nazogastričnu sondu ili inkapsuliran nakon liofilizacije, a istražuje se njen utjecaj u terapiji bolesti kao što su Crohnova bolest, dijabetes tipa 2, ulcerozni kolitis, infekcija *Clostridium difficile* itd. (27).

## 6. OSOVINA MOZAK-CRIJEVO-MIKROBIOTA

Osovina mozak-crijevo-mikrobiota dvosmjerna je osovina koja obuhvaća mnoge sustave: središnji živčani sustav, autonomni živčani sustav, osovину hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda (HPA), enterički živčani sustav te crijevnu mikrobiotu, čija je važnost u osovini prepoznata tek u novije vrijeme (56). Ova osovina ima važnu ulogu u brojnim funkcijama probavnog trakta, uključujući motilitet, protok krvi, permeabilnost crijeva, sekreciju, imunološku aktivnost mukoze i visceralne podražaje (57). Preko vagalnih i spinalnih aferentnih neurona prenose se neuralni podražaji, citokinima imunološki, a hormonima probavnog trakta endokrinološki (58). Enterički živčani sustav sadrži 200 do 600 milijuna neurona i predstavlja intrinzični modulator crijeva, dok ekstrinzično na crijevo djeluju vagus, koji povezuje središnji živčani sustav s proksimalnim

dijelom crijeva, sakralna parasimpatička vlakna te splahnička simpatička vlakna, koja povezuju središnji živčani sustav i distalnu trećinu crijeva (59).

### **6.1. Utjecaj središnjeg živčanog sustava na probavni sustav**

Krajnja uloga osovine je očuvanje energijske homeostaze, a ključnu ulogu imaju centri smješteni u hipotalamusu. Lateralne jezgre hipotalamusa predstavljaju centar za hranjenje, ventromedijalne jezgre predstavljaju centar za sitost, a sudjeluju i dorzomedijalne, paraventrikularne i arkuatne jezgre (60). Hipotalamus prima signale iz gastrointestinalnog trakta, nutrijenata u krvi, gastrointestinalnih hormona, hormona masnog tkiva i cerebralnog korteksa, a putem tih signala modulira se hranjenje (60). U arkuatnim jezgrama nalazimo POMC i NPY-AGRP neurone, a na njih djeluje nekoliko hormona uključenih u modulaciju hranjenja, uključujući grelin, kolecistokinin, leptin i inzulin (60). Jezgre hipotalamusa u međusobnoj su komunikaciji:  $\alpha$ -MSH (alfa melanocit stimulirajući hormon) kojeg proizvode POMC neuroni preko melanokortinskih receptora 3 i 4 (*MCR-3* i *MCR-4*) djeluje na paraventrikularne jezgre, smanjujući uzimanje hrane, ali i povećavajući potrošnju energije (djelomice aktivacijom *n. tractus solitarii* impulsima iz paraventrikularnih jezgara, što dovodi do aktivacije simpatikusa) (60). Suprotno tome, AGRP izlučen iz NPY-AGRP neurona inhibira djelovanje  $\alpha$ -MSH i djeluje kao antagonist *MCR-3* i *MCR-4* pa ga možemo smatrati oreksigenim faktorom, dok  $\alpha$ -MSH pripada anoreksigenim faktorima (60). NPY, koji također pripada oreksigenim faktorima i otpušta se iz NPY-AGRP neurona, stimulira apetit kad su energetske zalihe organizma niske (60). NPY nalazimo cijelom duljinom GBM, budući da ga proizvode i simpatički i enterički neuroni, a on ima i ulogu u regulaciji otpornosti na stres, anksioznosti, raspoloženja, uzimanja hrane itd., djelujući preko centralno smještenih receptora Y1, Y2, Y4 i Y5 (61).

### **6.2. Utjecaj probavnog sustava i masnog tkiva na središnji živčani sustav**

Enteroendokrine stanice probavnog sustava izlučuju neuropeptide i peptide koji mogu djelovati lokalno i centralno, pristupajući središnjem živčanom sustavu ili preko

vagalnih i spinalnih vlakana ili prolazeći krvno-moždanu barijeru u cirkumventrikularnim organima (59). Vagus ima vrlo važnu ulogu u dvosmjernoj signalizaciji između mozga i crijeva: putem aferentnih vlakana podraženih regulatornim parakrinim faktorima koje izlučuju enterociti sudjeluje u smanjenju uzimanja hrane, poticanju motiliteta želuca i poticanju sekrecije pankreasnih sokova (62). Aferentna vlakna vagusa podražava leptin koji tako djeluje na dovršenje obroka, a podražavaju ih i kolecistokinin (također djeluje na dovršenje obroka i prevenira prejedanje) i serotonin (63,64). Osim leptina i kolecistokinina, važni su i grelin, PYY i GLP.

### 6.2.1. Hormoni probavnog sustava i masnog tkiva koji utječu na SŽS

Leptin je peptidni hormon koji se proizvodi u bijelom masnom tkivu, a djeluje centralno, vezujući se na receptore u arkuatnim i paraventricularnim jezgrama (60). Posljedično njegovom djelovanju dolazi do smanjene proizvodnje NPY i AGRP, aktivacije POMC neurona, povećane proizvodnje CRH (*engl. corticotropin-releasing hormone*) koji smanjuje uzimanje hrane, aktivacije simpatikusa itd. (60). Kolecistokinin izlučuju l-stanice mukoznog epitela tankog crijeva, primarno kao odgovor na prisutnost proteina i lipida u duodenumu (65), a osim centralnog djelovanja opisanog prije, djeluje i lokalno, pomažući probavu lipida i proteina (60). Kolecistokinin i leptin djeluju stimulirajuće na POMC neurone, istovremeno inhibirajući AGRP-NPY neurone (60). Grelin je hormon koji se primarno luči u želudcu, a u puno manjoj mjeri i u crijevu te se smatra stimulatorom uzimanja hrane, budući da ima najvišu koncentraciju tik pred početak obroka, a aktivira i AGRP-NPY neurone (60). Povišena koncentracija grelina u miševa djeluje anksiolitički i antidepresivno (66). PYY pripada peptidnoj obitelji NPY, kojoj još pripada i PP (*engl. pancreatic peptide*) i već spomenuti NPY (*engl. neuropeptide Y*). PYY se proizvodi najviše u ileumu i kolonu, a otpušta se postprandijalno (60). PP se, kao i PYY, proizvodi isključivo u probavnom traktu, preciznije u F stanicama pankreasa (61). Prisutnost hrane u crijevu djeluje stimulirajuće i na proizvodnju GLP (*engl. glucagon-like peptide*) (60). Djelovanjem PYY i GLP-1 dolazi do smanjenja motiliteta želuca i indukcije osjećaja sitosti (58), dok GLP-1 djeluje i kao inzulinski sekretagog (67). Također, pokazano je da u miševa GLP-2 ima antidepresivna svojstva (68), a u štakora GLP-1 apliciran intracerebralno djeluje anksiogeno i stresogeno (69).

### 6.3. Uloga crijevne mikrobiote

Crijevna mikrobiota sudjeluje u osovini mozak-crijevo kroz sva tri puta – neuralni, endokrini i imunološki, a ona regulira i elektrofiziološke pragove enteričkog živčanog sustava (58,70,71). Na sastav mikrobiote, ali i funkciju intestinalne barijere i permeabilnost crijeva može djelovati kortizol, čija je razina povišena u stanju stresa, a izlučuje se posredstvom osovine hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda (70). Budući da se u stanju stresa povećava permeabilnost crijeva, olakšava se prodor lipopolisaharida (LPS) podrijetla iz gram-negativnih bakterija crijevne mikrobiote (70). LPS aktivira TLR4 (*engl. toll-like receptor 4*) i druge TLR-e duž osovine mozak-crijevo i u samome mozgu, što uzrokuje pojačano stvaranje proupalnih citokina i može dovesti do upale. Stanje upale dovodi do poremećaja funkcije mozga i povezuje se i s nastankom određenih psihičkih poremećaja: posljedično pojavi LPS-a raste koncentracija IgA i IgM protutijela, a istraživanja na kronično depresivnim bolesnicima pokazuju povećanu koncentraciju upravo tih protutijela u serumu bolesnika (70,72). Pojedine bakterije unutar crijevne mikrobiote putem metabolizma neprobavljivih vlakana (71) mogu proizvoditi dopamin, noradrenalin, serotonin, GABA-u i acetilkolin (70,73,74). Prekursor serotonina je triptofan, a vrlo malen postotak (1-2%) unesenog triptofana pretvara se serotoninom putem u melatonin i serotonin, koji nastaje kroz reakcije katalizirane triptofan hidrosilazom i dekarboksilazom aromatskih aminokiselina (75). Crijevna mikrobiota ima sposobnost direktnog iskorištavanja triptofana i njegova pretvaranja u triptamin, čime ga „oduzima“ domaćinu i tako posredno smanjuje i proizvodnju serotonina (75), što je važno u etiopatogenezi nekih psihijatrijskih poremećaja, a remeti i regulaciju permeabilnosti crijeva i mukozne upale (75). SCFA (butirat, propionat i acetat), koje nastaju bakterijskom fermentacijom topljivih vlakana, mogu stimulirati enteroendokrine L stanice koje se nalaze u crijevnoj mukozi i tako potaknuti postprandijalno otpuštanje PYY, GLP-1 i GLP-2 (58). Istraživanja na štakorskim modelima povezuju butirat s ublažavanjem gubitka pamćenja uzrokovana starenjem (76), a propionat s indukcijom ponašanja sličnog onom karakterističnom za autizam i srodne poremećaje u ljudi (77).

## 7. SPECIFIČNOSTI NUTRITIVNOG STATUSA I MIKROBIOTE U ETIOPATOLOGIJI POREMEĆAJA SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA

### 7.1. Shizofrenija

#### 7.1.1. Etiologija, klinička slika i liječenje

Prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10), shizofrenija pripada skupini Shizofrenija, shizotipni i sumanutni poremećaji (F20-F29) (78). Općenito govoreći, u kliničkoj slici karakteristični su poremećaji mišljenja i percepcije, neskladan ili otupljen afekt, psihopatološka obilježja u vidu jeke misli, nametanja i oduzimanja misli, širenja misli, sumanutih opažanja i sumanutosti utjecanja, pasivnosti ili kontrole, slušne halucinacije, negativni (apatija, abulija, afektivna nivelacija, anhedonija, autizam, avolicija) i pozitivni simptomi (halucinacije, sumanutosti, poremećaji mišljenja i govora) (4,78). Iako su na početku jasna svijest i intelektualna sposobnost očuvane, kasnije se mogu razviti kognitivni deficiti, čak do demencije. Bolest može imati različit tijek, u spektru od jedne epizode s kompletnom remisijom pa sve do kontinuiranog tijeka bolesti (78). Etiologija ove bolesti je nepoznata, a neki od prepoznatih okolišnih čimbenika koji nose povećan rizik su siromaštvo, malnutricija trudnice, neželjena trudnoća, gripa u trudnoći, komplikacije u porodu, rođenje u zimi/proljeću itd. (4). Javlja se u 0.5-1% populacije (4). Ako su oba roditelja oboljela od shizofrenije, rizik za razvoj bolesti kod njihova djeteta je 40%, a shizofreniji sklone obitelji su podložnije i drugim psihijatrijskim poremećajima (79). Pristup novijim tehnologijama, kao što je sekvenciranje cijeloga egzoma, omogućuje identifikaciju novih gena koji nose rizik za razvoj bolesti (npr. *CACNA1C* i *CACNB2*, geni za naponom vođene kalcijске kanale). U shizofreniji se često detektiraju i SNP-i, insercije, delecije i CNP-i (80). Nekoliko je teorija kojima se pokušava objasniti nastanak shizofrenije, a prednjače neurotransmitterske teorije: dopaminska (povišena aktivnost u asocijativnom strijatumu uzrokuje pozitivne, snižena u prefrontalnom korteksu kognitivne, a snižena u ventralnom strijatumu negativne simptome), glutamatna (glutamat potiče izlučivanje

GABA-e, a rezultat je pojačano lučenje dopamina) i serotoninska (LSD, parcijalni agonist serotoninskih receptora, izaziva simptome slične onima u shizofreniji) (4). Prema neuroupalnim teorijama, neurouपालa, koja se potvrđuje i porastom proupalnih citokina u krvi i likvoru oboljelih, uzrokuje promjene dopamina, serotonina, glutamata i noradrenalina i izravno se povezuje s nastankom shizofrenije (4). Terapijski postupci uključuju terapiju antipsihoticima, grupnu i individualnu psihoterapiju, a 90% bolesnika živi izvan institucije (4).

### **7.1.2. Poremećaji crijevne funkcije u shizofreniji**

Budući da se u probavnom sustavu stvaraju i noradrenalin i serotonin i dopamin, u shizofreniji se kao popratni simptomi često javljaju poremećaji funkcije probavnog sustava uzrokovani antipsihoticima (81). Međutim, javljaju se i kod neliječenih bolesnika pa je tako u jednom davnom istraživanju na uzorcima tkiva 82 preminula shizofrena bolesnika pronađen gastritis u 50%, enteritis u 88%, a kolitis u 92% slučajeva (81,82). Nadalje, shizofreni bolesnici prema jednom istraživanju imaju i veću prevalenciju sindroma iritabilnog kolona (*eng. IBS; irritable bowel syndrome*), 19.5% u skupini oboljelih naspram 2.5% u kontrolnoj skupini (83).

### **7.1.3. Hipoteze o preosjetljivostima na gluten i kazein**

#### **7.1.3.1. Abnormalne reakcije organizma na gluten**

Gluten je glavni protein pšenice, raži, zobi i ječma, a abnormalna imunološka reakcija na njegovu frakciju gliadin uzrokuje oblik malapsorpcije koji nazivamo celijakijom (84). Kod celijakije dolazi do nedostatne luminalne digestije, ali i redukcije apsorptivnog područja posljedično subtotalnoj atrofiji resica, a razvijaju se i IgA protutijela na tkivnu transglutaminazu (tTG), deamidirani gliadin i endomizijum (84). Celijakija se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, a njeni klasični simptomi (kronični proljev, gubitak težine, nadutost, razdražljivost, bolovi, mučnina, anoreksija itd.) ujedno su i rjeđa manifestacija bolesti (84,85). Naime, celijakija se javlja i u svojoj atipičnoj formi, koja je puno češća, a može se prvo manifestirati kao anemija, neurološki simptomi, osteopenija,



neplodnost (85). Još veći broj ljudi nema nikakvih simptoma, a patološki proces na tankom crijevu je ipak vidljiv, što nazivamo tihim oblikom bolesti (85). Celijakija se liječi bezglutenskom dijetom, a kod mnogih bolesnika izmjenjuju se razdoblja egzacerbacije i remisije (85). Incidencija neoplazmi, što gastroenteroloških što negastroenteroloških, je viša nego u ostatku populacije. Incidencija adenokarcinoma je osam puta veća, a javljaju se i T-stanični limfomi tankog crijeva (84). Celijakija se povezuje s herpetiformnim dermatitisom, Downovim i Turnerovim sindromom, IgA deficijencijom i dijabetesom tipa 1 (85). Još jedan od entiteta povezanih s glutenom je i preosjetljivost na gluten (*engl. gluten sensitivity*), kod koje bolesnici imaju gastrointestinalne simptome koji se reduciraju kad se hrane bezglutenskom dijetom, ali im se ne može dokazati celijakija (85).

#### **7.1.3.2. Gluten, kazein i shizofrenija**

Istraživanja pokazuju da bi, kod genetski podložnih osoba, imunološki mehanizmi povezani s izloženošću glutenu mogli biti povezani i s pojavom određenih psihijatrijskih simptoma (86). U nedavnom istraživanju na stotinu ljudi oboljelih od shizofrenije i stotinu zdravih kontrola, kod oboljelih od shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja dokazana je češća preosjetljivost na gluten i veća koncentracija AGA-IgG (antigliadinska protutijela) (86). Općenito, kod 10-25% oboljelih od shizofrenije nalazi se preosjetljivost na gluten (*engl. gluten sensitivity*) i povišene koncentracije AGA (86). Antigliadinska protutijela mogu križno djelovati i na sinapsin 1, fosfoprotein koji se nalazi u većini neurona i kojem je uloga stvaranje i održavanje rezervi sinaptičkih vezikula, što posljedično utječe na normalno oslobađanje neurotransmitera (87). Kazein je protein kojeg nalazimo u kravljem mlijeku, a kao i kod preosjetljivosti na gluten, prisutnost protutijela na kazein povezuje se s razvojem shizofrenije (88,89). Zaista postoji mogućnost za njihovo centralno djelovanje, budući da jedno istraživanje pokazuje da, dok ispitanici iz skupine zdravih kontrola nemaju odgovarajuće povišenje IgG protutijela na kazein i gluten u likvoru iako imaju povišene koncentracije protutijela u serumu, shizofreni bolesnici s povišenim razinama IgG protutijela na kazein i gluten u serumu imaju povišenu razinu tih protutijela i u likvoru, što ukazuje na moguće oštećenje krvno-moždane barijere kao dijela patofiziološke podloge shizofrenije (90). Dodatno, Dohan je još osamdesetih godina prošlog stoljeća predložio hipotezu o ulozi egzorfina, opioidnih peptida

iz hrane (npr. gliadinomorfina 7 iz  $\alpha$ -gliadina ili  $\beta$ -kazomorfina iz kazeina) (91) u etiopatogenezi shizofrenije, kroz njihovu hipotetski genetski uvjetovanu smanjenu razgradnju i povećani prolazak kroz intestinalnu barijeru do likvora (92,93). Posebna pozornost daje se  $\beta$ -kazomorfina 7, koji nastaje proteolizom A1 tipa  $\beta$ -kazeina i ima visok afinitet za  $\mu$ -opioidne receptore (94). On bi, između ostaloga, mogao imati ulogu u smanjivanju koncentracije cirkulirajućeg glutathiona (94), koji ima iznimno važnu ulogu u mehanizmu uklanjanja slobodnih radikala i posljedičnom smanjenju oksidativnog stresa, a smanjena koncentracija glutathiona i poremećen antioksidativni mehanizam također se povezuju sa shizofrenijom i predmet su brojnih istraživanja (95–97).

### **7.1.3.3. *Gluten, kazein i sustav komplementa***

Istraživanje na 61 osobi već dulje vrijeme oboljeloj od shizofrenije, 38 osoba s nedavno razvijenom shizofrenijom i 63 zdrave osobe, pokazalo je, između ostaloga, značajno povišenu razinu aktivacije C1q komponente komplementa u oboljelih od shizofrenije naspram zdravih osoba. Dodatno, u shizofrenih bolesnika kod kojih bolest dulje traje ta je povišena aktivacija bila u značajnoj mjeri povezana sa stvaranjem kompleksa C1q komponente i antigena iz hrane, odnosno kazeina i glutena (89). Promjene u sustavu komplementa već se istražuju u etiopatogenezi shizofrenije, iako zasad nedovoljno za jednoznačne zaključke (98,99). Sustav komplementa, koji sudjeluje u prvoj liniji obrane od patogena i povezuje funkcije prirođene i stečene imunosti, aktivira se kroz tri moguća puta, a kaskadnim enzimskim slijedom (koji npr. počinje vezanjem C1q komponente komplementa za protutijelo vezano za antigen, kao što je slučaj u aktivaciji klasičnim putem) dolazi do stvaranja kompleksa koji djeluje razarajuće na membranu mikroorganizama (98,100). Također, opsonizacijom (oblaganjem) stanice ili patogena aktiviranim C3 komponentama može doći do fagocitoze opsonizirane stanice ili patogena, budući da makrofazi i mikroglija ekspimiraju receptore za C3 komponentu komplementa (101). Dodatno, pokazalo se da fetalni neuroni mogu spontano aktivirati klasični put (uz i bez prisutnosti antitijela) te tako uzrokovati vlastitu lizu (102). Sustav komplementa ima ulogu u postnatalnom razvoju i svojevrsnom remodeliranju SŽS-a, budući da mehanizmom opsonizacije i posljedične fagocitoze od strane mikroglije posreduje i u uklanjanju nezrelih sinapsi, a moguća reaktivacija ovog mehanizma razma-

tra se u istraživanjima podloge nastanka neurodegenerativnih bolesti (101). Jedno istraživanje pokazalo je i povezanost povišenih razina C1q komponente komplemента u trudnica (zbog npr. izloženosti glutenu ili infektivnim uzrocima kao što su adenovirusi i HSV-2) i veće vjerojatnosti razvoja shizofrenije i afektivnih psihoza u njihove odrasle djece (103).

#### **7.1.4. Nutritivni deficiti pronađeni kod oboljelih od shizofrenije**

##### ***7.1.4.1. Deficit $\omega$ -3 polinezasićenih masnih kiselina kod shizofrenih bolesnika***

U  $\omega$ -3 polinezasićene masne kiseline ubrajaju se  $\alpha$ -linolenska kiselina (ALA), koja je prekursor za nastanak druge dvije, eikozapentaenoične kiseline (EPA) i dokozaheksaenoične kiseline (DHA). ALA je, uz linolnu kiselinu koja je prekursor  $\omega$ -6 masnih kiselina, ljudskom organizmu esencijalna masna kiselina koju moramo unijeti prehranom, a nalazimo ih zajedno u brojnim biljnim uljima,  $\alpha$ -linolensku kiselinu posebno u lanenom ulju. EPA i DHA nalazimo u ribi, a DHA i u uljima algi (104). Budući da imaju protuupalna svojstva, prehrana bogata  $\omega$ -3 masnim kiselinama osobito je korisna kod kardiovaskularnih bolesti, ali se njihovi učinci istražuju i kod drugih kroničnih degenerativnih bolesti (104). U mozgu nalazimo visoke koncentracije DHA, arahidonske ( $\omega$ -6) i dokozaetraenoične kiseline ( $\omega$ -6) (105). Istraživanja pokazuju da  $\omega$ -3 masne kiseline imaju ulogu ne samo u očuvanju fizičkog zdravlja i smanjenju rizika od kardiovaskularnih bolesti, već su važne i u razvoju i funkciji mozga te modulaciji odgovora na stres, količinu i funkcije dopamina, u depresiji i agresiji (106). Dodatno, EPA i DHA mogu poboljšati neurotransmisiju dopamina i serotonina i smanjiti oksidativni stres (107). Budući da PUFA (*engl. polyunsaturated fatty acids*) mogu modulirati citoskelet, posljedično utječu i na stabilizaciju aksona i dendrita, neuralnu plastičnost, formiranje vezikula itd. (105). Nedavna studija pokazala je da je kod bolesnika oboljelih od shizofrenije koji ne uzimaju lijekove metabolizam polinezasićenih masnih kiselina poremećen (108). Studija je povezala psihotično stanje i nastanak negativnih simptoma shizofrenije s deficitom PUFA te pokazala da antipsihotici, uz ostale učinke, izgleda i normaliziraju koncentracije PUFA (108). Druga studija pokazala je povezanost deficita  $\omega$ -3 masnih kiselina s kognitivnom disfunkcijom u bolesnika oboljelih od shizofrenije, koja posljedično dovodi i do poremećaja u socijalnom funkcioniranju (109). Suplementacija

$\omega$ -3 masnim kiselinama kod shizofrenih bolesnika ima različite rezultate pa zasad nema jednoznačnih preporuka (107). Svakako su korisne za poboljšanje fizičkog zdravlja oboljelih od shizofrenije, budući da je poznato da je očekivano trajanje života shizofrenih bolesnika znatno kraće u usporedbi s očekivanim trajanjem života opće populacije, a najvišu smrtnost nose upravo kardiovaskularna oboljenja (110).

#### **7.1.4.2. Deficit vitamina D kod shizofrenih bolesnika**

Vitamin D je u masti topljivi vitamin čiji aktivni oblik, 1,25-dihidroksikolekalciferol, nastaje kroz nekoliko kemijskih reakcija u jetri i bubrezima. On poboljšava apsorpciju kalcija i fosfata iz crijeva, smanjuje ekskreciju kalcija i fosfata u bubrezima, sudjeluje u izgradnji, ali i razgradnji kosti, a njegovi receptori nalaze se na gotovo svim stanicama u organizmu (111). Manjak vitamina D se, osim u otprije poznatima osteomalaciji i rahitisu, razmatra i kao važan faktor u povećanju rizika za dijabetes tipa 1, kardiovaskularne bolesti, depresiju (112). U radu koji prvi puta pokazuje distribuciju receptora za 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> (drugo ime za 1,25-dihidroksikolekalciferol) i enzima potrebnog za formaciju aktivnog oblika vitamina D u ljudskom mozgu, najjače imunohistokemijsko obojenje nađeno je u hipotalamusu i dopaminergičkim neuronima u *substantia nigra* (113). Studija, koja je obuhvatila 358 bolesnika s jednom ili više psihotičnih epizoda u anamnezi, pokazala je da je deficit vitamina D snažno povezan s težim negativnim i depresivnim simptomima bolesti (114), a pokazana je i povezanost deficita vitamina D i smanjene kognitivne funkcije i fluentnosti kod shizofrenih bolesnika (115). Dodatna istraživanja podloge povezanosti deficita vitamina D i shizofrenije su svakako potrebna, a uvijek postoji mogućnost da se uzrok deficita nalazi u općem životnom stilu shizofrenih bolesnika, kao npr. u nedovoljnom izlaganju dnevnoj svjetlosti (107).

#### **7.1.4.3. Deficit folata kod shizofrenih bolesnika**

Folna kiselina pripada vitaminima B kompleksa, a može se naći u većini hrane, najviše u životinjskoj jetri, špinatu, zelenom povrću općenito i orašastim plodovima. U najvećoj količini je pohranjena u jetri, a zalihe su dostatne tek za 3 do 4 mjeseca. Folna kiselina, između ostaloga, sudjeluje kao koenzim u sintezi purina i pirimidina, interkonverziji serina u glicin te stvaranju metionina iz homocisteina, a njen deficit može biti

uzrokom nastanka megaloblastične anemije (116). Homocistein je potencijalno toksična aminokiselina koja se eliminira pretvorbom u metionin. Višak homocisteina se povezuje s povećanim oksidativnim stresom, inhibicijom reakcija metilacije, pojačanim oštećenjem DNA i neurotoksičnošću, a može nastati posljedično deficitu vitamina koji služe kao koenzimi u reakciji njegove pretvorbe u metionin (117). Deficit folne kiseline i kobalamina (vitamin B<sub>12</sub>) povezuje se s poremećajima rasta i razvoja središnjeg živčanog sustava (moguće preko oštećenja sinteze i transkripcije DNA, DNA oštećenja posredovanog homocisteinom itd.), depresijom i drugim psihijatrijskim poremećajima (moguće preko poremećenog mehanizma negenomske metilacije), starenjem mozga, demencijom i kognitivnim propadanjem (moguće preko oštećenja sinteze DNA, poremećenog mehanizma negenomske metilacije, neurotoksičnosti homocisteina) itd. (118). Studije pokazuju povezanost povišene koncentracije homocisteina s etiopatogenezom shizofrenije (119,120), a mehanizam bi mogao uključivati promjene u metilaciji DNA (120). Neke studije, iako također potvrđuju tezu o ulozi hiperhomocisteinemije u shizofreniji, pokazujući da u egzacerbaciji shizofreni bolesnici imaju povišene koncentracije homocisteina dok se u remisiji one značajno smanjuju, pokazuju da tim istim bolesnicima serumske razine folata i vitamina B<sub>12</sub> mjerene u istom razdoblju ne fluktuiraju (121). Iako se u nekim istraživanjima suplementacija vitaminima B<sub>12</sub> i folnom kiselinom (posebno aktivnim oblikom, tetrahidrofolnom kiselinom) pokazala korisnom kod shizofrenih bolesnika s hiperhomocisteinemijom (122), imajući na umu različite rezultate studija treba dodatno dokazati korist suplementacije folata i B<sub>12</sub> u terapijskom protokolu shizofrenije.

## **7.2. Depresija**

### **7.2.1. Etiologija, klinička slika i liječenje**

Prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10), depresija pripada skupini Poremećaji raspoloženja [afektivni poremećaji] (F30-F39) (123). Smatra se četvrtom najučestalijom bolesti u općoj populaciji, a gotovo dvaput češće se pojavljuje u žena (2). Odlikuje ju klasični trijas simptoma koji uključuje sniženo raspoloženje, manjak energije i smanjenu aktivnost. Manje ili više su

izraženi i drugi simptomi: smanjena sposobnost osjećanja zadovoljstva, smanjeni interes i koncentracija, često izražen umor i nakon najmanjih napora, snižen apetit, poremećaj spavanja, smanjeni osjećaji samopouzdanja i samopoštovanja, ideje krivnje i bezvrijednosti. Mogu biti prisutni i somatski simptomi, a između ostalog to su neuobičajeno rano jutarnje buđenje, psihomotorna usporenost, agitacija, gubitak kilograma, gubitak libida itd. Depresivna epizoda može biti blaga, srednja ili teška, a kategorizira se u jednu od navedenih kategorija ovisno o broju i težini simptoma (123). Hipoaktivni su dopaminski, serotoninergični i noradrenergični sustavi, kao rezultat poremećaja cirkadijanog ritma skraćuje se REM latencija i povećava REM gustoća i sporovalno spavanje, u velikog broja bolesnika povišene su razine kortizola i glutamatna transmisija, što dovodi do smanjenja volumena hipokampusa, a time i razine BDNF-a koji podržava neuroplastičnost, povišene su koncentracije proupalnih citokina i CRP-a itd. (2). Ovisno o težini depresivnog poremećaja, terapijske opcije uključuju primjenu antidepresiva, anksiolitika, sedativnih antipsihotika te psihoterapiju (2).

### 7.2.2. Utjecaj mikrobiote u depresiji

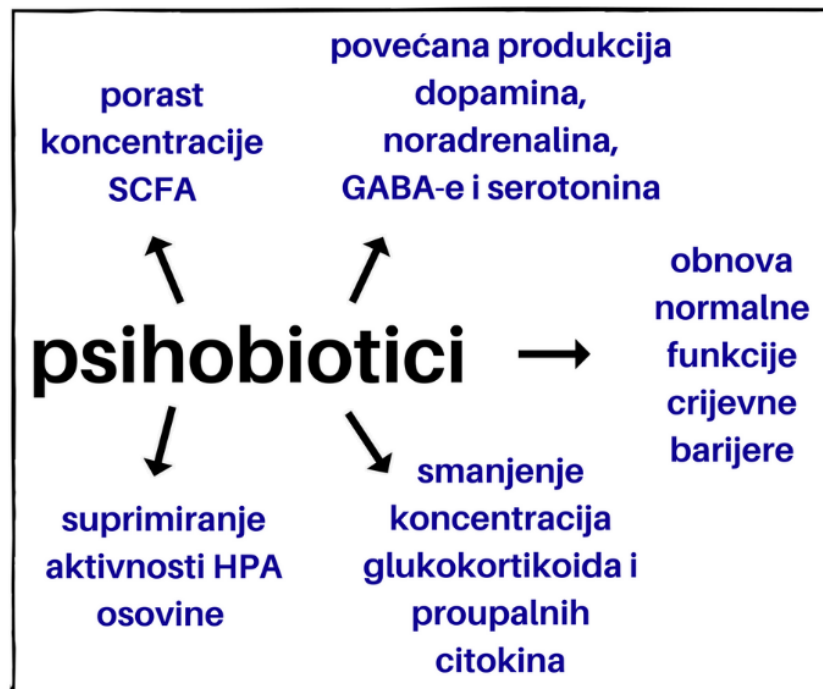
Etiopatogeneza depresije odavno se povezuje s hiperaktivnošću HPA osovine, a njihova uzročno-posljedična veza predstavlja jednu od čvršćih u psihijatriji općenito (124). Kao što je već ranije spomenuto, hiperaktivnost HPA osovine dovodi do povećanog lučenja kortizola, koji zatim utječe i na sastav mikrobiote, intestinalnu barijeru i permeabilnost crijeva (70). Povećanom permeabilnošću crijeva olakšava se prodor različitih supstanci (poglavito *LPS*-a) koje mogu izazvati upalu pa i dovesti do poremećaja moždane funkcije, što se posredno dokazuje i kroz porast koncentracije IgA i IgM protutijela kod kronično depresivnih bolesnika, kao što je već navedeno (70,72). Zanimljivo, prvi lijekovi korišteni u liječenju depresije bili su lijekovi primarno antimikrobnog učinka, npr. iproniazid koji se počeo koristiti pedesetih godina prošlog stoljeća, a dotad se primarno koristio za liječenje tuberkuloze (125). Nakon što se utvrdio mehanizam njegove učinkovitosti preko inhibicije monoaminooksidaze (MAO), razvili su se i prvi „specijalizirani“ antidepresivi, MAO inhibitori (126). U jednom istraživanju, komparativnom metaproteomičkom analizom fekalne mikrobiote deset oboljelih i deset zdravih kontrola, nađene su statistički značajne razlike u broju bakterija koljena *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* i *Actinobacteria* između oboljelih i zdravih (manja

količina *Bacteroidetes* i *Proteobacteria*, a veća *Firmicutes* i *Actinobacteria* u oboljelih), a ukupno se 16 bakterijskih obitelji statistički značajno razlikovalo u broju bakterija između te dvije skupine (127). Dodatno, jedno istraživanje pokazalo je kod oboljelih i smanjenje broja bakterija rodova *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* naspram zdravih kontrola (128), a upravo su bakterije tih rodova glavni sastojci probiotika koje nazivamo psihobioticima, koji su se pokazali korisnima kod oboljelih od psihičkih poremećaja (71,129). Ne samo da se mikrobiota oboljelih razlikuje od mikrobiote zdravih već se međusobno razlikuje i mikrobiota oboljelih žena i muškaraca, kao i mikrobiota oboljelih i zdravih žena te oboljelih i zdravih muškaraca. Naime, jedno istraživanje, koristeći se analizom fekalnih uzoraka, pokazalo je porast broja bakterija koljena *Actinobacteria* kod oboljelih žena naspram zdravih ženskih kontrola, a smanjenje broja bakterija koljena *Bacteroidetes* kod oboljelih muškaraca naspram zdravih muških kontrola, čime se pokazala različitost između oboljelih i zdravih, ali i različitost po spolu (130). Također, poznata je i već spomenuta uloga mikrobiote u metabolizmu triptofana, prekursora serotonina (75), a smatra se da utjecaj mikrobiote na razine triptofana može imati ulogu u depresiji (131), budući da je u mehanizmu bolesti poznata hipoaktivnost serotoninergičnog sustava, a i jedna od najčešće propisivanih skupina antidepresiva upravo su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (2).

### 7.2.3. Psihobiotici

Probiotici su živi bakterijski organizmi koji služe kao dodaci prehrani koji povoljno djeluju na zdravlje, a najviše se koriste mikroorganizmi koji mogu proizvoditi laktičnu kiselinu, kao što su bakterije rodova *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, ali i streptokoki, enterokoki, laktokoki itd. (132). Tvari koje nisu probavljive ljudskome crijevu mogu biti prebiotici, tvari koje potiču rast bakterija u crijevu, i to dominantno bakterija rodova *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* (132). Najčešće su to neprobavljivi oligosaharidi, a prirodno se prebiotici nalaze u artičoki, luku, češnjaku, pšenici, zobi, poriluku itd. (132). Psihobiotici su probiotici ili prebiotici, koji nakon konzumacije u dovoljnoj količini, imaju utjecaj na vezu između mozga i bakterija i djeluju blagotvorno na oboljele od psihičkih poremećaja (71,129). Psihobiotici uzrokuju porast koncentracije SCFA, povećanu produkciju dopamina, noradrenalina, GABA-e i serotonina, obnovu normalne funkcije cri-

jevne barijere te smanjenje koncentracija glukokortikoida i proupalnih citokina u cirkulaciji (71). Uzrokujući i porast koncentracije protuupalnih citokina, posljedično pomažu očuvanju integriteta crijevne i krvno-moždane barijere (71). Uz smanjenje koncentracije proupalnih i povećanje koncentracije protuupalnih citokina, djeluju i suprimirajuće na aktivnost osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (129), posljedično čemu se smanjuje odgovor organizma na stres. Kako je već ranije spomenuto, odgovor organizma na stres uzrokuje povećanu permeabilnost crijeva i prolazak lipopolisaharida gram-negativnih bakterija u cirkulaciju, što posljedično dovodi do upalne reakcije (70). Poznato je da je psihosocijalni stres jedan od glavnih faktora nastanka velikog depresivnog poremećaja (129). Utjecaj psihobiotika istražuje se na glodavcima putem bihevioralnih testova koji procjenjuju stupanj motivacije, depresije i anksioznosti, a istraživanja na ljudima pokazuju da bi psihobiotici mogli modulirati raspoloženje smanjujući emocionalni odgovor na negativne podražaje, i to utjecajem na neuralne mreže odgovorne za emotivnu pažnju (71).



Slika 4. Neke od značajki djelovanja psihobiotika.



## **7.2.4. Nutritivni deficiti pronađeni kod oboljelih od depresije**

### **7.2.4.1. Deficit folata u oboljelih od depresije**

Deficit folata (odnosno aktivnog oblika folne kiseline – tetrahidrofolata) nalaz je koji susrećemo i u depresivnih bolesnika (133,134). Deficit folata povezuje se sa sniženim koncentracijama serotonina (133), možda preko mehanizma koji uključuje S-adenozilmetionin, koji, nastavši od metionina, služi kao donor metilnih skupina u metilaciji DNA, sintezi neurotransmitera i sl. (135) i čija se antidepresivna svojstva istražuju desetljećima (133,136). Budući da folna kiselina sudjeluje u regeneraciji metionina i posljedično osigurava dovoljnu količinu S-adenozilmetionina, njen deficit zaista bi mogao imati ulogu u nastanku depresije, što posredno pokazuje i jedna studija u kojoj je 127 oboljelih raspoređeno u dvije skupine, jednu koja je primala antidepresiv fluoksetin i placebo i drugu koja je primala fluoksetin i folnu kiselinu, a rezultati su pokazali puno bolje rezultate terapije kod oboljelih koji su uzimali folnu kiselinu, i to poglavito kod žena (137). Dodatno, nemogućnošću pretvorbe homocisteina u metionin, dolazi do već spominjane hiperhomocisteinemije, koja se povezuje s poremećenom negenomskom metilacijom (čija se uloga u nastanku depresije i drugih psihijatrijskih poremećaja razmatra), pojačanim oštećenjem DNA, neurotoksičnošću itd. (118).

### **7.2.4.2. Utjecaj razina različitih masnih kiselina na tijek depresije**

Uloga masnih kiselina u nastanku i tijeku depresije istražuje se već dulje vrijeme, ali rezultati istraživanja još uvijek nisu jednoznačni. Primjerice, sedamdesetih godina prošlog stoljeća u velikoj anketi na 4856 odraslih osoba od 25 do 74 godine, utvrđeno je da pojačan unos oleinske kiseline kod žena smanjuje, a pojačan unos linolenske kiseline kod muškaraca povećava rizik od nastanka teškog depresivnog raspoloženja (138). Dodatno, presječna studija na 113 japanskih muškaraca pokazala je pozitivnu povezanost simptoma depresije s koncentracijama palmitinske kiseline, a negativnu s koncentracijama arahidonske kiseline u serumu ispitanika (139). EPA-i i DHA-i,  $\omega$ -3 masnim kiselinama, pripisuju se antidepresivna svojstva, putem mehanizama koji nisu dovoljno razjašnjeni (140), ali možda uključuju ranije spomenutu sposobnost  $\omega$ -3 masnih kiselina da moduliraju reakciju organizma na stres i poboljšavaju neurotransmisiju

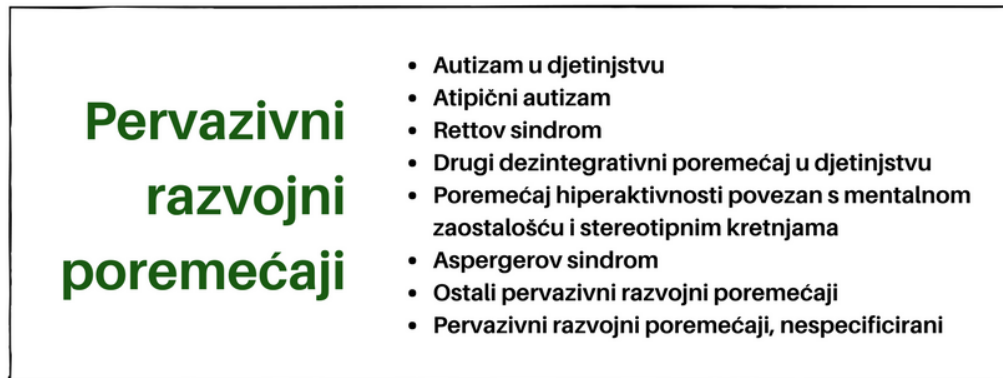
serotonina (106,107). U jednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj pilot studiji na 38 djece oboljele od depresivnog poremećaja i mješovitog anksiozno-depresivnog poremećaja se, nakon podjele djece u dvije grupe (jedna je uz standardnu terapiju uzimala emulziju ribljeg ulja bogatu  $\omega$ -3, a druga  $\omega$ -6 masnim kiselinama) i razdoblja od 12 tjedana, pokazalo statistički značajno poboljšanje stanja kod djece koja su uzimala ulje bogato  $\omega$ -3, i to poglavito kod djece s depresivnim poremećajem (141). Rezultati meta-analiza pokazuju da bi prehrana koja u srži odgovara mediteranskoj prehrani mogla biti povezana sa smanjenom vjerojatnošću za razvoj depresije (142,143), što dodatno dobiva na težini poznavajući činjenicu da su riba i maslinovo ulje jedna od okosnica mediteranske prehrane, a sadrže  $\omega$ -3, odnosno oleinsku masnu kiselinu, za koje se pokazalo da imaju blagotvoran učinak u depresiji (138,140,141).

### **7.3. Dječji autizam**

#### **7.3.1. Etiologija, klinička slika i liječenje**

Prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10), dječji autizam pripada skupini Poremećaji psihološkog razvoja (F80-F89), podskupini Pervazivni razvojni poremećaji (144). Pervazivni razvojni poremećaji javljaju se u djetinjstvu, a karakterizira ih sklonost ograničenim, stereotipnim, ponavljanim interesima i aktivnostima te kvalitativne abnormalnosti uzajamnih socijalnih odnosa i modela komunikacije, koje su značajka funkcioniranja pojedinca u svim situacijama. U skupinu pervazivnih razvojnih poremećaja pripadaju autizam u djetinjstvu/dječji autizam, atipični autizam, Rettov sindrom, drugi dezintegrativni poremećaj u djetinjstvu, poremećaj hiperaktivnosti povezan s mentalnom zaostalošću i stereotipnim kretnjama, Aspergerov sindrom te ostali i nespecificirani pervazivni razvojni poremećaji (144). Čini se da je uloga genetike u razvoju ovih poremećaja, a time i dječjeg autizma, važnija od uloge okolišnih čimbenika (3), a to potvrđuje i činjenica da je konkordancija pojave poremećaja iz spektra pervazivnih poremećaja u jednojajčanih blizanaca deset puta viša u odnosu na dvojajčane blizance ili braću/sestre, dok je u rođaka u prvom koljenu općenito rizik pedeset puta veći (80). Gotovo 20% slučajeva nastaje zbog više od stotinu genetskih mutacija, a uglavnom se radi o mutacijama gena

čiji su produkti translacije odgovorni za sinaptičku funkciju, regulaciju rane transkripcije, prijenos signala, stabilnost proteina (80).



Slika 3. Pervazivni razvojni poremećaji.

Dječji autizam karakteriziran je zaokupljenošću senzornim osjetima, odsutnošću privrženosti i poremećaju interakcije djeteta i njegovatelja, ograničenim ili nepostojećim govorom, nepostojanjem socijalnih gesti itd. (3). Češći je u dječaka, a prognoza bolesti je ozbiljna, budući da, unatoč svim naporima, dvije trećine osoba s autizmom ipak ostaje nesposobno za bazične aktivnosti (3). U liječenju se provodi intenzivna bihevioralna terapija (3).

### 7.3.2. Utjecaj mikrobiote u dječjem autizmu

Sve više se istražuje uloga mikrobiote u etiopatogenezi dječjeg autizma. Budući da se danas zna da majčina mikrobiota uvelike utječe na razvoj i sastav mikrobiote novorođenčeta (35,36), smatra se da disbioza u majke, primjerice nastala zbog prehrane preboga mastima ili majčine pretilosti (145), može prouzročiti promjene u sastavu i funkciji mikrobiote novorođenčeta koje se povezuju s rizikom za nastanak neurorazvojnih poremećaja u djeteta (145). Mnoge studije pokazuju razliku u raznolikosti i zastupljenosti pojedinih skupina bakterija kod djece s autizmom u usporedbi sa zdravom populacijom: neka istraživanja pokazala su smanjen broj bakterija roda *Prevotella*, roda *Coprococcus* i obitelji *Veilonellaceae* (146) ili pak smanjen omjer *Bacteroidetes/Firmicutes* (147). Jedan od značajnijih nalaza je

povećanje broja bakterija roda *Clostridium* u djece s *late-onset* autizmom, kod kojega se raspravlja i o činjenici da mu može prethoditi uzimanje antimikrobne terapije (148). Naime, hipoteza o ulozi infekcije s *C. tetani* u etiopatogenezi dječjeg autizma postoji već dugo. U svojoj hipotezi iz 1998., E.R. Bolte razmišlja o postojanju podgrupe autistične djece čiji su neurološki simptomi zapravo posljedica infekcije s *C. tetani* i djelovanja njenog neurotoksina (TeNT) (149). Dodatno, izvještaji govore o značajnom poboljšanju stanja tijekom terapije vankomicinom, koji djeluje na *Clostridium*, i povratku na staro nakon prestanka terapije (148,150). Osim neurotoksina, *C. tetani* proizvodi i tetanolizin, čije bi djelovanje, između ostaloga, moglo uzrokovati povećanu permeabilnost crijeva te tako olakšati tranziciju molekula hrane u krvotok i dovesti do imunološke reakcije organizma. Teoriji doprinosi i činjenica da autistična djeca nerijetko razvijaju intoleranciju na gluten i kazein (prolaze kroz crijevo povećane permeabilnosti) (149), a i mnogi radovi govore o autističnoj djeci čije se stanje poboljša bezglutenskom dijetom i dijetom bez kazeina (151,152). Unatoč tome, čvrstih dokaza koji bi poduprli *a priori* uvođenje takve prehrane autističnoj djeci još nema (153). Istraživanje na 23 djece s autizmom i 31 zdravom kontrolom pokazalo je značajan porast koncentracije kratkolančanih masnih kiselina, ali i amonijaka u uzorcima stolice djece s autizmom naspram zdravih kontrola, što može ukazivati na poremećaj procesa fermentacije u crijevu (154). Propionat, jednu od kratkolančanih masnih kiselina, proizvode i bakterije koljena *Bacteroidetes* te rodova *Clostridium* i *Desulfovibrio* (155), koje u povećanom broju također nalazimo u autistične djece (147), a u jednoj od studija intracerebroventrikularno injiciran propionat uzrokovao je kod štakora simptome vrlo slične simptomima dječjeg autizma (156). U novije vrijeme razmatra se utjecaj uzimanja probiotika i fekalne transplantacije kao terapijskih opcija u dječjem autizmu, s još nedovoljno čvrstim i jednoznačnim saznanjima (155). Isti zaključak može se primijeniti i na istraživanja o utjecaju suplementacije vitaminima i mineralima, ketogene dijete, korištenja kurkumina, devina mlijeka, suplementacije  $\omega$ -3 masnih kiselina i dr. (152,157,158).

## **7.4. Alzheimerova bolest**

### **7.4.1. Etiologija, klinička slika i liječenje**

Prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10), Alzheimerova bolest pripada skupini Ostale degenerativne bolesti živčanog sustava (G30-G32) (159). Radi se o progresivnoj degenerativnoj bolesti središnjeg živčanog sustava, a smatra se najčešćim uzrokom demencije u osoba starijih od 65 godina (160). Pojavljuje se sporadično, ali u otprilike 5% slučajeva radi se o familiarnoj pojavi bolesti. Ključnim se smatra abnormalan metabolizam  $\beta$ -amiloida i njegovog taloženja, a u patološke procese se ubrajaju i stvaranje neuritičnih plakova s  $\beta$ -amiloidnim peptidom, inkluzije fosforiliranog tau-proteina te propadanje kolinergičkih neurona i acetilkolin-transferaze. Uzrocima familijarnih oblika bolesti smatraju se mutacije u genima za presenilin 1 i 2, a mutacija gena za amiloidni prekursori protein (koji se inače razgrađuje posredstvom  $\alpha$ -sekretaze, dok u oboljelih dolazi do njegove razgradnje uz  $\beta$ -sekretazu i, posredstvom  $\gamma$ -sekretaze, do stvaranja  $\beta$ -amiloida koji se kasnije taloži) dovodi do razvoja tipičnog oblika bolesti. Bolest je karakterizirana atrofijom mediotemporalnog područja mozga, a najraniji simptom je oštećenje recentne memorije (160). U ranoj fazi bolesti dolazi i do dezorijentacije u vremenu i prostoru, afazije, anomije, akalkulije, depresije, hoda karakterističnog za oštećenje frontalnog režnja itd., dok u kasnoj fazi, između ostalog, dolazi i do gubitka socijalnog kontakta, pojave psihotičnih stanja, mutizma, bradikinezije, inkontinencije, nepokretnosti (160). Kategorizira se u blagi, umjereni i teški oblik, a smrt nastupa pet do deset godina nakon postavljanja dijagnoze (160). Trenutno se u liječenju koriste inhibitori kolinesteraze (donepezil, galantamin, rivastigmin) i antagonisti N-metil-D-aspartat receptora (mementin) (1,160).

### **7.4.2. Uloga $\omega$ -3 i prirodnih polifenola u etiopatogenezi Alzheimerove bolesti**

Utjecaj prehrane u modulaciji funkcija organizma koji stari, pa tako i mozga, puno se istražuje. Primjerice, polinezasićene masne kiseline i polifenoli iz voća i povrća raznim mehanizmima mogu povoljno utjecati na kognitivne i motoričke sposobnosti i tako

pridonijeti duljem očuvanju funkcije mozga (161). Budući da se, kao što je ranije spomenuto, omega-3 masne kiseline povezuje s modulacijom odgovora na stres, poboljšanjem neurotransmisije dopamina i serotonina, smanjenjem oksidativnog stresa, stabilizacijom aksona i dendrita, neuralnom plastičnošću itd., optimizacija lipidnog profila kao jedno od terapijskih sredstava mogla bi uskoro dobiti na važnosti (161). Disfunkcija mitohondrija koju nalazimo u Alzheimerove bolesti doprinosi i pojačanom stvaranju slobodnih radikala i, posljedično, povećanom oksidativnom stresu u organizmu. Prirodni polifenoli mogu pomoći u uklanjanju slobodnih radikala i smanjenju oksidativnog stresa te tako djelovati i neuroprotektivno (162). Kurkumin je polifenol koji se dobiva iz indijskog šafrana, odnosno kurkume, a glavni je sastojak indijskog začina *curryja*. Istražuje se njegova potencijalna uloga u liječenju Alzheimerove bolesti, poglavito jer se na životinjskim modelima pokazalo da može služiti kao „lovac“ slobodnih radikala i smanjiti razine proamiloidogeničnih faktora blokadom NFkB i smanjenjem proizvodnje proupalnih citokina. U istraživanju na transgeničnim miševima pokazalo se da u dozi od 160 ppm kurkumin, između ostaloga, reducira oštećenja nastala oksidativnim stresom i smanjuje razine topivog i netopivog amiloida (163). Jedna studija *in vitro* je izložila Jurkat liniju ljudskih stanica raznim začinima želeći vidjeti može li izloženost začinima dovesti do smanjene ekspresije molekule presenilina 1, čiji se kodirajući gen povezuje s nasljednim oblicima Alzheimerove bolesti, a koja mehanizmom smanjenja lizosomske funkcije uzrokuje pojačano nakupljanje beta amiloida (164). Nakon 48 sati izloženosti, stanice koje su bile tretirane ekstraktima kurkume i cimeta imale su značajno smanjenu ekspresiju presenilina 1, dok su nakon dugotrajnije izloženosti stanica isti učinak pokazali i crveni i crni papar (165). U mozgu se odvijaju i autofagocitni procesi, inducirani ekstracelularnim podražajima (npr. oksidativni stres), a kojima je uloga očuvanje stanične homeostaze. Nedovoljnom aktivnošću/brzinom ovih procesa dolazi do pojave neurodegeneracije (164). Resveratrol, polifenol kojeg nalazimo u crvenom vinu, ima ulogu u pospješivanju procesa autofagije u mozgu, kroz AMPK/SIRT1 signalni put ili direktnu aktivaciju autofagije kroz regulaciju mTOR signalnog puta. Dodatno, resveratrol može spriječiti abnormalnu ekspresiju miRNA uključenih u hiperfosforilaciju tau proteina, neuroinflamaciju, A $\beta$  akumulaciju itd. (166).

### 7.4.3. Uloga AGE (*engl. advanced glycation end products*) u Alzheimerovoj bolesti

Toksični sekundarni produkti uznapredovale glikacije, AGE (*engl. advanced glycation end products*), proizvode se endogeno i unose egzogenim putem, a razmatraju se u ulozi potencijalnih rizičnih faktora u nastanku Alzheimerove bolesti, budući da mogu pogodovati nastanku oksidativnog stresa i upale (167). Pojačana je ekspresija receptora za AGE (*RAGE*) u mozgu oboljelih od Alzheimerove bolesti (168). U istraživanju u kojem su mišji modeli za Alzheimerovu bolest podvrgnuti prehrani u kojoj se proizvode velike količine AGE, pokazao se razvoj poremećaja učenja u testovima u Morrisovom vodenom labirintu (*engl. Morris Water Maze*), kroničnim uzimanjem takve hrane povećala se količina netopljivog A $\beta$ 42, porasla je razina oksidativnog stresa i povećala se ekspresija RAGE u mišjem mozgu (167). Također, istraživanja pokazuju da RAGE služi kao posrednik u prolazu A $\beta$  preko krvno-moždane barijere (169). Dodatno, zna se da je dijabetes tip 2 jedan od rizičnih faktora za nastanak Alzheimerove bolesti (1,170), a upravo u dijabetesu tipa 2 se, zbog povišenih razina glukoze, endogeno proizvode i AGE (171). Način pripreme hrane često je zanemarena komponenta kada se govori o pravilnoj prehrani, pogotovo kada se zna da kuhanje na visokim temperaturama, iako doprinosi mirisu i okusu hrane, također dovodi do stvaranja AGE. AGE najviše nalazimo u hrani bogatoj mastima, mesu, punomasnom siru, prerađenoj hrani i prilikom već spomenutog kuhanja na visokim temperaturama (pečenje, prženje itd.) (161,172). Mediteranska prehrana, bogata  $\omega$ -3 masnim kiselinama, ribom, voćem i povrćem, cjelovitim žitaricama, konzumacijom crvenoga vina i maslinova ulja, predstavlja poželjan način prehrane i u prevenciji Alzheimerove bolesti, budući da se takvim načinom prehrane unose, između ostaloga, i prirodni polifenoli, koji imaju dokazanu ulogu u prevenciji Alzheimerove bolesti, i  $\omega$ -3 masne kiseline koje djeluju protuupalno i antiaterogeno, tako pomažući i u prevenciji dijabetesa i pretilosti, dokazanih rizičnih čimbenika (1) za razvoj Alzheimerove bolesti. Prema tzv. *Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet (HELIAD)*, provedenoj na 1864 starijih ispitanika, od kojih je 90 imalo dijagnozu demencije, a 223 dijagnozu blagog kognitivnog oštećenja, pokazalo se da je "svaka jedinica više na *MedDietScore*-u značila 10% manju vjerojatnost za demenciju", a posebno se s boljom kognitivnom funkcijom povezala konzumacija ribe i cjelovitih žitarica (173).

## 7.5. Parkinsonova bolest

### 7.5.1. Etiologija, klinička slika i liječenje

Prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10), Parkinsonova bolest pripada skupini Ekstrapiramidalni poremećaji i poremećaji kretnji (G20-G26) (174). Radi se o progresivnoj neurodegenerativnoj bolesti koja se u populaciji starijoj od 65 godina javlja s prevalencijom od 1% i nešto je češća u muškog spola, a 20% bolesnika ima pozitivnu obiteljsku anamnezu u prvom koljenu (5). Etiološki, dolazi do degeneracije dopaminergičkih neurona u *substantia nigra* te gubitka stanica *globosa pallidusa* i *putamena*, a kao uzrok se razmatra poremećaj funkcije mitohondrija i posljedično stvaranje slobodnih radikala i nastanak oksidativnog stresa (*substantia nigra* regija je bogata željezom i zbog toga podložna nastanku slobodnih radikala) (5). U stanicama bazalnih ganglija, kralježnične moždine i simpatičkih ganglija mogu se naći eozinofilne citoplazmatske inkluzije koje se nazivaju Lewyjeva tjelešca, a sastoje se od proteina alfa-sinukleina (5). Bolest karakteriziraju četiri glavna simptoma, koji uključuju rigor, akinetički tremor (karakterističan je tremor kotrljanja kuglice i brojanja novca između kažiprsta i palca), bradikineziju i posturalnu nestabilnost, a dodatno se mogu pojaviti hipofonija, mikrografija, festinacija, blokiranje kretnji, blefaroklonus, ali i depresija, halucinacije, poremećaj autonomnih funkcija i kognitivna deterioracija (5). Terapijske opcije uključuju dopaminergike (prekursori dopamina, COMT inhibitori, MAO-B inhibitori, agonisti dopamina), nedopaminergike (antikolinergici, antiglutaminergici, gabaergici) te serotoninergike, predstavnike atipičnih neuroleptika. Vrlo važnim se smatra i provođenje fizikalne terapije (5).

### 7.5.2. Uloga osovine mozak-crijevo (*engl. gut-brain axis*) u Parkinsonovoj bolesti

Neminovan je golemi značaj pojačane ekspresije alfa-sinukleina u nastanku Parkinsonove bolesti, a smatra se da se njegovo nakupljanje u središnjem živčanom sustavu odvija u kaudorostralnom smjeru, počevši od dorzalnih jezgara vagusa u *medulli oblongati* (175,176). Motorički simptomi se javljaju prekasno, kada je već više od 80%



dopaminergičkih neurona u *substantia nigra* odumrlo (177), a smatra se da se nemirotički simptomi, kao hiposmija i konstipacija, javljaju puno ranije (177). Naime, nasuprot smjeru nakupljanja u središnjem živčanom sustavu, u enteričkom živčanom sustavu, gdje je također dokazano nakupljanje alfa-sinukleina (176), nakupljanje teče u rostrokaudalnom smjeru. Braak i suradnici su imunocitokemijskim metodama dokazali postojanje alfa-sinukleinskih inkluzija u Meissnerovom submukoznom pleksusu probavnoga sustava, a budući da se radilo o neprekinutom neuronskom lancu kojim je tako hipotetski egzogeni provocirajući čimbenik unesen u probavni trakt mogao inducirati promjene u vidu krivog savijanja i nakupljanja alfa-sinukleina koji očito može doseći SŽS (176), propituje se i uloga moguće inhalacije i ingestije provocirajućih čimbenika nastanka Parkinsonove bolesti u začetku bolesti kod predisponiranih osoba (177). Dodatno, neurodenegeracija u Parkinsonovoj bolesti zaista i započinje, između ostaloga, u olfaktornim bulbusima (hiposmija) i enteričkom živčanom sustavu (177). U istraživanju koje je obuhvatilo 129 oboljelih od Parkinsonove bolesti i 120 kontrola, značajno je u oboljelih, između ostalih simptoma, bila veća prevalencija simptoma konstipacije i disfunkcije defekacije, koje su jedine od uočenih bile i značajne i karakteristične smetnje prije nastanka motornih simptoma Parkinsonove bolesti (178). Jedno istraživanje pokazalo je da se alfa-sinuklein putem vagalnih vlakana zaista može prenijeti iz enteričkog u središnji živčani sustav. Naime, različite forme alfa-sinukleina i pripadajućih oligopeptida, dobivenih *post mortem* iz mozga osobe oboljele od Parkinsonove bolesti, nakon potrebne obrade i modifikacija injicirane su štakorima u stijenku želuca i dvanaesnika u blizini mijenteričkog pleksusa, a zatim se imunohistokemijskim metodama dokazala njihova prisutnost u vagusu (179). Međutim, alfa-sinuklein može biti prenesen i eferentno. Humani alfa-sinuklein bio je injiciran ili direktno u lijevi vagus ili u desni ventralni mezencefal, tik do *pars compacta substantiae nigrae*. Prema autorima, „alfa-sinuklein injiciran direktno u živac prenesen je i eferentnim i aferentnim vagalnim vlaknima, dosegnuvši viscerosenzorne i visceromotorne živčane završetke u želudcu, dok je alfa-sinuklein injiciran u mezencefal prenesen isključivo eferentnim vlaknima koja su završavala u ganglijskim neuronima mijenteričkog pleksusa“ (180).

### 7.5.3. Promjene u mikrobioti kod oboljelih od Parkinsonove bolesti

Istraživanja na mikrobioti oboljelih od Parkinsonove bolesti pokazuju različitosti u usporedbi sa zdravim kontrolama. Primjerice, u istraživanju na 34 oboljela i 34 zdrave kontrole, kvantitativnim PCR-om uzoraka fekalne mikrobiote pokazao se smanjen broj bakterija koljena *Bacteroidetes* i obitelji *Prevotellaceae*, a veći broj bakterija obitelji *Enterobacteriaceae* (181). U drugom istraživanju na 72 oboljela i 72 zdrave kontrole, analizom fekalnih uzoraka također se pokazalo smanjenje broja bakterija obitelji *Prevotellaceae*, i to za 77,6% u usporedbi sa zdravim kontrolama. Prema toj studiji, veći broj bakterija obitelji *Enterobacteriaceae* pozitivno je povezan s težinom posturalne nestabilnosti i poteškoća u hodu (182). Snažni su epidemiološki pokazatelji koji govore o smanjenom riziku za razvoj Parkinsonove bolesti u pušača i osoba koje piju kavu (prema meta-analizi iz 2002., 60% manji rizik kod sadašnjih pušača i 30% manji rizik kod osoba koje piju kavu) (183,184). Prema hipotezi Derkinderena i sur., kod pušenja i ispijanja kave možda se radi o indukciji takvih promjena u mikrobioti koje posljedično dovode do smanjenja upalnih procesa u crijevu i tako smanjuju i nepravilno nabiranje i svijanje (*engl. folding*) alfa-sinukleina u enteričkom sustavu (184).

## 8. ZAKLJUČAK

U svom opsegu heterogenosti poremećaja središnjeg živčanog sustava i postojanju na medikamentnu terapiju refrakternih oblika bolesti, nova i sve opširnija saznanja o specifičnostima nutritivnih profila kao zajedničkim karakteristikama kod oboljelih od pojedinih poremećaja donose u budućnosti i mogućnost za dijetoterapijske opcije. Iako je istraživanja i dokaza o čestoj pojavi preosjetljivosti na gluten i kazein, deficitu  $\omega$ -3 polinezasićenih masnih kiselina, vitamina D i folata u shizofreniji, promjenama mikrobiote, povoljnom učinku psihobiotika, deficitu folata i ulozi različitih profila masnih kiselina u depresiji, promjenama mikrobiote, preosjetljivostima na gluten i kazein kao i povoljnim učincima određenih načina prehrane u dječjem autizmu, povoljnom utjecaju prirodnih polifenola,  $\omega$ -3 masnih kiselina, mediteranske prehrane i negativnom utjecaju sekundarnih produkata uznapredovale glikacije (AGE) u oboljelih od Alzheimerove demencije te ulozi osovine mozak-crijevo i specifičnostima mikrobiote u Parkinsonovoj

bolesti sve više, potrebni su daljni naponi u istraživanju ovog relativno nepoznatog područja kako bi se dobili jednoznačni i dovoljno čvrsti dokazi koji će dovesti do uporabe tih novih znanstvenih saznanja u kliničkoj praksi.

## 9. ZAHVALE

Želim zahvaliti doc.dr.sc. Donatelli Verbanac na svim ulogama koje je kroz ovih nekoliko godina imala na mome putu – na ulozi mentorice, savjetnice, podržavateljice i voditeljice, što kroz izradu ovog diplomskog rada, što kroz rad Studentske sekcije za promociju pravilne prehrane i zdravlja koju smo nas tri osnovale i neumorno vodile.

Hvala mojoj najboljoj prijateljici Matei i grupi mojih najbližih prijatelja na godinama prijateljstva koje nas vežu, na strpljenju i razumijevanju, na podršci i veselju.

Hvala Kristini na savjetima, podršci i razumijevanju od početka.

Hvala doktoru Krunoslavu Ravliću, neuropsihijatru Opće bolnice u Novoj Gradiški, na vjeri u mene i moje sposobnosti, od prvoga dana.

Neizmjereno hvala mojim roditeljima, bez čijeg veselja, humora, strpljenja, mudrosti i ljubavi ne bih bila ovakva kakva jesam i ovdje gdje jesam. Hvala i djedu i baki, braćićima, ujaku i ujni – znam da mi uvijek čuvate leđa.

I na kraju, hvala Luki – zajedno smo počeli i zatvaramo jedno poglavlje života, a ni s kim drugim ne bih radije krenula u ovo novo koje nam slijedi.

## 10. LITERATURA

1. Mimica N. Alzheimerova demencija. U: Begić D, Jukić V, Medved V, ur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 93.
2. Mihaljević-Peleš A. Poremećaji raspoloženja. U: Begić D, Jukić V, Medved V, ur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 160–76.
3. Begovac I. Dječji autizam. U: Begić D, Jukić V, Medved V, ur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 298–9.
4. Medved V. Shizofrenija. U: Begić D, Jukić V, Medved V, ur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 143–59.
5. Brinar V, Klepac N, Habek M. Poremećaji pokreta. U: Brinar V, ur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 272–83.
6. Hood L. Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future. *Rambam Maimonides Med J.* 2013;4(2):e0012.
7. Flores M, Glusman G, Brogaard K, Price ND, Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med.* 2013;10(6):565–76.
8. Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol J.* 2012;7(8):992–1001.
9. Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: Predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol.* 2012;29(6):613–24.
10. Park ST, Kim J. Trends in next-generation sequencing and a new era for whole genome sequencing. *Int Neurol J.* 2016;20:76–83.
11. Ku CS, Loy EY, Salim A, Pawitan Y, Chia KS. The discovery of human genetic variations and their use as disease markers: Past, present and future. *J Hum Genet.* 2010;55(7):403–15.
12. Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res.* 2009;154(6):277–87.
13. Gassó P, Rodríguez N, Monteagudo A, Boloc D, Lafuente A, Arnaiz JA, i sur. Epigenetic and genetic variants in the HTR1B gene and clinical improvement in children and adolescents treated with fluoxetine. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2017 Apr 3;75:28–34.
14. Ellard S, Patrinos GP, Oetting WS. Clinical applications of next-generation sequencing: The 2013 human genome variation society scientific meeting. *Hum Mutat.* 2013;34(11):1583–7.
15. Ghasemi M, Nabipour I, Omrani A, Alipour Z, Assadi M. Precision medicine and molecular imaging: new targeted approaches toward cancer therapeutic and diagnosis. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;6(6):310–27.

16. Uozie AC, Aebersold R. Advancing translational research and precision medicine with targeted proteomics. *J Proteomics*. 2018 Feb 22;
17. What is proteomics? | EMBL-EBI Train online [Internet]. 2017 [pristupljeno 14. ožujka 2018.]. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/training/online/course/proteomics-introduction-ebi-resources/what-proteomics>
18. Kearney P, Boniface JJ, Price ND, Hood L. The building blocks of successful translation of proteomics to the clinic. *Curr Opin Biotechnol*. 2018;51:123–9.
19. Alaaeddine R, Fayad M, Nehme E, Bahmad HF, Kobeissy F. The emerging role of proteomics in precision medicine: Applications in neurodegenerative diseases and neurotrauma. U: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer, Cham; 2017. str. 59–70.
20. Quinones MP, Kaddurah-Daouk R. Metabolomics tools for identifying biomarkers for neuropsychiatric diseases. *Neurobiol Dis*. 2009 Aug 1;35(2):165–76.
21. Beger RD, Dunn W, Schmidt MA, Gross SS, Kirwan JA, Cascante M, i sur. Metabolomics enables precision medicine: “A White Paper, Community Perspective.” *Metabolomics*. 2016 Sep 2;12(10):149.
22. D’Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta*. 2015;451:97–102.
23. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell*. 2012;148(6):1258–70.
24. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-liggett C, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature*. 2007;449(7164):804–10.
25. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering*. 2017;3(1):71–82.
26. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, i sur. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science (80- )*. 2006 Jun 2;312(5778):1355–9.
27. Gordon JI, Knight R. The Human Microbiome. U: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, ur. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*. 19. izdanje. New York: McGraw Hill Education Medical; 2015. str. 86e1-86e11.
28. Ehrlich SD. Le microbiote intestinal humain influe sur la santé et la maladie. *Comptes Rendus - Biol*. 2016;339(7–8):319–23.
29. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, i sur. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014 Aug 6;32(8):834–41.
30. Backhed F. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Sci (New York, NY)*. 2005;307(5717):1915–20.

31. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier D Le, Batto J, Bertalan M, i sur. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2013;473(7346):174–80.
32. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y, Sue A, i sur. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science* (80- ). 2012;334(6052):105–8.
33. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Ley RE, Sogin ML, i sur. A core gut microbiom in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(32089):480–4.
34. Benson AK, Kelly SA, Legge R, Ma F, Low SJ, Kim J, i sur. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(44):18933–8.
35. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, i sur. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(26):11971–5.
36. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5(7):1556–73.
37. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, i sur. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(Supplement\_1):4578–85.
38. Oriach CS, Robertson RC, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clin Nutr Exp*. 2016;6:25–38.
39. Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host – Bacterial Symbiosis in Health and Disease. *Adv Immunol*. 2010;1–25.
40. Conly JM, Stein K, Worobetz L, Rutledge-Harding S. The contribution of vitamin K2 (menaquinones) produced by the intestinal microflora to human nutritional requirements for vitamin K. *Am J Gastroenterol*. 1994 Jun;89(6):915–23.
41. Kumar CK, Moyer MP, Dudeja PK, Said HM. A protein-tyrosine kinase-regulated, pH-dependent, carrier-mediated uptake system for folate in human normal colonic epithelial cell line NCM460. *J Biol Chem*. 1997 Mar 7;272(10):6226–31.
42. Said HM, Ortiz A, McCloud E, Dyer D, Moyer MP, Rubin S. Biotin uptake by human colonic epithelial NCM460 cells: a carrier-mediated process shared with pantothenic acid. *Am J Physiol*. 1998 Nov;275(5 Pt 1):C1365-71.
43. Greenberger NJ, Paumgartner G. Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts. U: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19. izdanje. New York: McGraw Hill Education Medical; 2015. str. 2076.

44. Kortman GAM, Raffatellu M, Swinkels DW, Tjalsma H. Nutritional iron turned inside out: intestinal stress from a gut microbial perspective. *FEMS Microbiol Rev.* 2014 Nov 1;38(6):1202–34.
45. Sekirov I, Russell S, Antunes L. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859–904.
46. Macpherson AJ, Uhr T. Induction of Protective IgA by Intestinal Dendritic Cells Carrying Commensal Bacteria. *Science* (80- ). 2004;303(5664):1662–5.
47. Cani PD, Knauf C. How gut microbes talk to organs: The role of endocrine and nervous routes. *Mol Metab.* 2016;5(9):743–52.
48. Roediger WE. Utilization of nutrients by isolated epithelial cells of the rat colon. *Gastroenterology.* 1982 Aug;83(2):424–9.
49. Chen G, Ran X, Li B, Li Y, He D, Huang B, i sur. Sodium Butyrate Inhibits Inflammation and Maintains Epithelium Barrier Integrity in a TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease Mice Model. *EBioMedicine.* 2018 Apr;30:317–25.
50. Scheppach W, Bartram HP, Richter F. Role of short-chain fatty acids in the prevention of colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 31A(7–8):1077–80.
51. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, i sur. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell.* 2014 Jan 16;156(1–2):84–96.
52. Sun J, Chang EB. Exploring gut microbes in human health and disease: Pushing the envelope. *Genes Dis.* 2014;1(2):132–9.
53. Walsh CJ, Guinane CM, O’Toole PW, Cotter PD. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4120–30.
54. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, i sur. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013;19(5):576–85.
55. Brass EP. Carnitine and sports medicine: Use or abuse? U: *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2004. str. 67–78.
56. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203–9.
57. Rhee, Sang H, Pothoulakis, C and Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(5):306–14.
58. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:195–219.
59. Anglin R, Surette M, Moayyedi P, ChB M, Bercik P. Perspective Lost in Translation: The Gut Microbiota in Psychiatric Illness The Gut–Brain Axis. *CanJPsychiatry.* 2015;60(1010):460–3.

60. Hall JE. Dietary Balances; Regulation of Feeding; Obesity and Starvation; Vitamins and Minerals. U: Hall JE, ur. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12. izdanje. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. str. 845–57.
61. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. Vol. 46, Neuropeptides. Elsevier; 2012. p. 261–74.
62. Romijn JA, Corssmit EP, Havekes LM, Pijl H. Gut-brain axis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(4):518–21.
63. Peters JH, Simasko SM, Ritter RC. Modulation of vagal afferent excitation and reduction of food intake by leptin and cholecystokinin. *Physiol Behav*. 2006;89(4):477–85.
64. Li Y, Wu XY, Owyang C. Serotonin and cholecystokinin synergistically stimulate rat vagal primary afferent neurones. *J Physiol*. 2004;559(2):651–62.
65. Hall JE. General Principles of Gastrointestinal Function— Motility, Nervous Control, and Blood Circulation. U: Hall JE, ur. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12. izdanje. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. str. 758.
66. Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Anderson JG, Jung S, i sur. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nat Neurosci*. 2008 Jul;11(7):752–3.
67. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet (London, England)*. 1987 Dec 5;2(8571):1300–4.
68. Iwai T, Hayashi Y, Narita S, Kasuya Y, Jin K, Tsugane M, i sur. Antidepressant-like effects of glucagon-like peptide-2 in mice occur via monoamine pathways. *Behav Brain Res*. 2009 Dec 1;204(1):235–40.
69. Kinzig KP, D'Alessio DA, Herman JP, Sakai RR, Vahl TP, Figueiredo HF, i sur. CNS Glucagon-Like Peptide-1 Receptors Mediate Endocrine and Anxiety Responses to Interoceptive and Psychogenic Stressors. *J Neurosci*. 2003 Jul 16;23(15):6163–70.
70. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701–12.
71. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. *Trends Neurosci*. 2016;39(11):763–81.
72. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord*. 2012 Dec 1;141(1):55–62.
73. Stephenson M, Rowatt E, Harrison K. The production of acetylcholine by a strain of *Lactobacillus plantarum*. *J Gen Microbiol*. 1947 Sep 1;1(3):279–98.



74. Roshchina V V. New Trends and Perspectives in the Evolution of Neurotransmitters in Microbial, Plant, and Animal Cells. *Adv Exp Med Biol.* 2016;874:25–77.
75. Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, i sur. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:13.
76. Reolon GK, Maurmann N, Werenicz A, Garcia VA, Schröder N, Wood MA, i sur. Posttraining systemic administration of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate ameliorates aging-related memory decline in rats. *Behav Brain Res.* 2011 Aug 1;221(1):329–32.
77. MacFabe DF, Cain NE, Boon F, Ossenkopp KP, Cain DP. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder. *Behav Brain Res.* 2011 Feb 2;217(1):47–54.
78. Svjetska zdravstvena organizacija. Shizofrenija, shizotipni i sumanuti poremećaji (F20-F29). U: Kuzman M, ur.hrv.izdanja. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema: MKB-10 - deseta revizija: Svezak 1. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2012. str. 280–2.
79. Reus VI. Schizophrenia. U: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19. izdanje. New York: McGraw Hill Education Medical; 2015. str. 2720–1.
80. Messing RO, Nestler EJ. Neurogenetics. U: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19. izdanje. New York: McGraw Hill Education Medical; 2015. str. 465e1-e2.
81. Severance EG, Prandovszky E, Castiglione J, Yolken RH. Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(5):27.
82. Buscaino V. Patologia extraneurale della schizofrenia. Fegato, tubo digerente, sistema reticolo-endoteliale. *Acta Neurol (Napoli).* 1953;8:1–60.
83. Gupta S, Masand PS, Kaplan D, Bhandary A, Hendricks S. The relationship between schizophrenia and irritable bowel syndrome (IBS). *Schizophr Res.* 1997 Feb;23(3):265–8.
84. Tomić S, Jakić Razumović J, Kuzmić-Prusac I, Glavina Durdov M, Forempoher G. Sindromi malapsorpcije. U: Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M, ur. *Patologija.* 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 446–7.
85. Binder HJ. Celiac Disease. U: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19. izdanje. New York: McGraw Hill Education Medical; 2015. str. 1940–2.
86. Jackson J, Eaton W, Cascella N, Fasano A, Santora D, Jr C, i sur. Gluten sensitivity and relationship to psychiatric symptoms in people with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;159(0):539–42.

87. Jackson JR, Eaton WW, Kelly DL. Neurologic and Psychiatric Manifestations of Celiac Disease and Gluten Sensitivity. *Psychiatr Q.* 2013;83(1):91–102.
88. Niebuhr DW, Li Y, Cowan DN, Weber NS, Fisher JA, Ford GM, i sur. Association between bovine casein antibody and new onset schizophrenia among US military personnel. *Schizophr Res.* 2011;128(1–3):51–5.
89. Severance EG, Gressitt KL, Halling M, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, i sur. Complement C1q formation of immune complexes with milk caseins and wheat glutens in schizophrenia. *Neurobiol Dis.* 2012;48(3):447–53.
90. Severance EG, Gressitt KL, Alaedini A, Rohleder C, Enning F, Bumb JM, i sur. IgG dynamics of dietary antigens point to cerebrospinal fluid barrier or flow dysfunction in first-episode schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2015 Feb;44:148–58.
91. Trivedi MS, Shah JS, Al-Mughairy S, Hodgson NW, Simms B, Trooskens GA, i sur. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences. *J Nutr Biochem.* 2014 Oct;25(10):1011–8.
92. Dohan FC. Genetic hypothesis of idiopathic schizophrenia: its exorphin connection. *Schizophr Bull.* 1988;14(4):489–94.
93. Reichelt KL, Seim AR, Reichelt WH. Could schizophrenia be reasonably explained by Dohan's hypothesis on genetic interaction with a dietary peptide overload? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1996 Oct;20(7):1083–114.
94. Deth R, Clarke A, Ni J, Trivedi M. Clinical evaluation of glutathione concentrations after consumption of milk containing different subtypes of  $\beta$ -casein: results from a randomized, cross-over clinical trial. *Nutr J.* 2016 Sep 29;15(1):82.
95. Nucifora LG, Tanaka T, Hayes LN, Kim M, Lee BJ, Matsuda T, i sur. Reduction of plasma glutathione in psychosis associated with schizophrenia and bipolar disorder in translational psychiatry. *Transl Psychiatry.* 2017 Aug 22;7(8):e1215.
96. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2013 Sep 15;74(6):400–9.
97. Zhang Y, Catts VS, Shannon Weickert C. Lower antioxidant capacity in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Aust New Zeal J Psychiatry.* 2017 Sep 9;486741772880.
98. Mayilyan KR, Weinberger DR, Sim RB. The complement system in schizophrenia. *Drug News Perspect.* 2008 May;21(4):200–10.
99. Arakelyan A, Zakharyan R, Khoyetsyan A, Poghosyan D, Aroutiounian R, Mrazek F, i sur. Functional characterization of the complement receptor type 1 and its circulating ligands in patients with schizophrenia. *BMC Clin Pathol.* 2011 Aug 25;11:10.
100. Batinić D. Komplement. U: Kalenić S, ur. *Medicinska mikrobiologija.* 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 29.

101. Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, Howell GR, Christopherson KS, Nouri N, i sur. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell*. 2007 Dec 14;131(6):1164–78.
102. Singhrao SK, Neal JW, Rushmere NK, Morgan BP, Gasque P. Spontaneous classical pathway activation and deficiency of membrane regulators render human neurons susceptible to complement lysis. *Am J Pathol*. 2000 Sep;157(3):905–18.
103. Severance EG, Gressitt KL, Buka SL, Cannon TD, Yolken RH. Maternal complement C1q and increased odds for psychosis in adult offspring. *Schizophr Res*. 2014 Oct;159(1):14–9.
104. Botham KM, Mayes PA. *Lipids of Physiologic Significance*. U: Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA, ur. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 30. izdanje. New York: McGraw Hill Education Medical; 2015. str. 214–5.
105. Kitajka K, Sinclair AJ, Weisinger RS, Weisinger HS, Mathai M, Jayasooriya AP, i sur. Effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(30):10931–6.
106. Balanza-Martinez V, Fries GR, Colpo GD, Silveira PP, Portella AK, Tabares-Seisdedos R, i sur. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(7):1029–47.
107. Balanzá Martínez V. Nutritional supplements in psychotic disorders. *Actas Esp Psiquiatr Actas Esp Psiquiatr Vitaminas Actas Esp Psiquiatr*. 2017;454545:16–2516.
108. Sethom MM, Fares S, Bouaziz N, Melki W, Jemaa R, Feki M, i sur. Polyunsaturated fatty acids deficits are associated with psychotic state and negative symptoms in patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2010;83(3):131–6.
109. Satogami K, Takahashi S, Yamada S, Ukai S, Shinosaki K. Omega-3 fatty acids related to cognitive impairment in patients with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. 2017;9(May):8–12.
110. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1172–81.
111. Hall JE. *Vitamin D*. U: Hall JE, ur. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12. izdanje. Saunders Elsevier; 2011. str. 960–2.
112. Russell RM, Suter PM. *Vitamin D*. U: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19. izdanje. New York: McGraw Hill Education Medical; 2015. str. 96e–7.
113. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21–30.

114. Nerhus M, Berg AO, Kvitland LR, Dieset I, Hope S, Dahl SR, et al. Low vitamin D is associated with negative and depressive symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res.* 2016;178(1–3):44–9.
115. Nerhus M, Berg AO, Simonsen C, Haram M, Haatveit B, Dahl SR, i sur. Vitamin D Deficiency Associated With Cognitive Functioning in Psychotic Disorders. *J Clin Psychiatry.* 2017 Aug 23;78(7):e750–7.
116. Hoffbrand AV. Folate. U: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19. izdanje. New York: McGraw Hill Education Medical; 2015. str. 640–1.
117. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review. *Nutrients.* 2016;8(2):68.
118. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol.* 2006;5(11):949–60.
119. Numata S, Kinoshita M, Tajima A, Nishi A, Imoto I, Ohmori T. Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis. *BMC Med Genet.* 2015;16:54.
120. Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Shimodera S, Imoto I, Ohmori T. Plasma total homocysteine is associated with DNA methylation in patients with schizophrenia. *Epigenetics.* 2013 Jun;8(6):584–90.
121. Petronijević ND, Radonjić N V., Ivković MD, Marinković D, Piperski VD, Duričić BM, i sur. Plasma homocysteine levels in young male patients in the exacerbation and remission phase of schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2008;32(8):1921–6.
122. Levine J, Stahl Z, Sela B-A, Ruderman V, Shumaico O, Babushkin I, i surl. Homocysteine-Reducing Strategies Improve Symptoms in Chronic Schizophrenic Patients with Hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry.* 2006;60(3):265–9.
123. Svjetska zdravstvena organizacija. Poremećaji raspoloženja [afektivni poremećaji] (F30-F39). U: Kuzman M, ur. *hrv.izdanja. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema: MKB-10 - deseta revizija: Svezak 1. 2. izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada, Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2012. str. 289–90.
124. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004 Sep;26(3):189–201.
125. López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des.* 2009;15(14):1563–86.
126. Macedo D, Filho AJMC, Soares de Sousa CN, Quevedo J, Barichello T, Júnior HVN, i sur. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *J Affect Disord.* 2017 Jan;208:22–32.

127. Chen Z, Li J, Gui S, Zhou C, Chen J, Yang C, i sur. Comparative metaproteomics analysis shows altered fecal microbiota signatures in patients with major depressive disorder. *Neuroreport*. 2018 Mar;29(5):417–25.
128. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, i sur. Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2016 Sep 15;202:254–7.
129. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74(10):720–6.
130. Chen J-J, Zheng P, Liu Y-Y, Zhong X-G, Wang H-Y, Guo Y-J, i sur. Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:647–55.
131. Lv F, Chen S, Wang L, Jiang R, Tian H, Li J, i sur. The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option. *Oncotarget*. 2017 Nov 21;8(59):100899–907.
132. Gibson GR, Scott KP, Rastall R a., Tuohy KM, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, i sur. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods*. 2010;7(January):1–19.
133. Young SN. Folate and depression--a neglected problem. *J Psychiatry Neurosci*. 2007 Mar;32(2):80–2.
134. Young SN, Ghadirian AM. Folic acid and psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1989;13(6):841–63.
135. Martínez-Cengotitabengoa M, González-Pinto A, Cengotitabengoa MM. Original 8 Suplementos nutricionales en trastornos depresivos. *Actas Esp Psiquiatr*. 2017;4545:8–158.
136. Papakostas GI, Alpert JE, Fava M. S-adenosyl-methionine in depression: a comprehensive review of the literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2003 Dec;5(6):460–6.
137. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord*. 2000 Nov;60(2):121–30.
138. Wolfe AR, Ogbonna EM, Lim S, Li Y, Zhang J. Dietary linoleic and oleic fatty acids in relation to severe depressed mood: 10 years follow-up of a national cohort. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2009 Aug 31;33(6):972–7.
139. Tsuboi H, Watanabe M, Kobayashi F, Kimura K, Kinoshita N. Associations of depressive symptoms with serum proportions of palmitic and arachidonic acids, and  $\alpha$ -tocopherol effects among male population – A preliminary study. *Clin Nutr*. 2013 Apr;32(2):289–93.
140. Rao TSS, Asha MR, Ramesh BN, Rao KSJ. Understanding nutrition, depression and mental illnesses. *Indian J Psychiatry*. 2008 Apr;50(2):77–82.

141. Trebatická J, Hradečná Z, Böhmer F, Vaváková M, Waczulíková I, Garaiova I, i sur. Emulsified omega-3 fatty-acids modulate the symptoms of depressive disorder in children and adolescents: a pilot study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2017;11:30.
142. 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 Jan 1;99(1):181–97.
143. Liu X, Yan Y, Li F, Zhang D. Fruit and vegetable consumption and the risk of depression: A meta-analysis. *Nutrition*. 2016 Mar;32(3):296–302.
144. Svjetska zdravstvena organizacija. Poremećaji psihološkog razvoja (F80-F89). U: Kuzman M, ur.hrv.izdanja. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema: MKB-10 - deseta revizija: Svezak 1. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2012. str. 324–6.
145. Sullivan EL, Nousen EK, Chamlou KA, Grove KL. The impact of maternal high-fat diet consumption on neural development and behavior of offspring. *Int J Obes Suppl*. 2012 Dec 11;2(S2):S7–13.
146. Kang D-W, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, LaBaer J, Adams JB, i sur. Reduced Incidence of Prevotella and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children. Gilbert JA, editor. *PLoS One*. 2013 Jul;8(7):e68322.
147. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, i sur. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav*. 2015 Jan 1;138:179–87.
148. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen M, Bolte E, i sur. Gastrointestinal Microflora Studies in Late-Onset Autism. *Clin Infect Dis*. 2002 Sep 1;35(s1):S6–16.
149. Bolte ER. Autism and clostridium tetani. *Med Hypotheses*. 1998;51(2):133–44.
150. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Väisänen M-L, i sur. Short-Term Benefit From Oral Vancomycin Treatment of Regressive-Onset Autism. *J Child Neurol*. 2000 Jul 2;15(7):429–35.
151. El-Rashidy O, El-Baz F, El-Gendy Y, Khalaf R, Reda D, Saad K. Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study. *Metab Brain Dis*. 2017 Dec 14;32(6):1935–41.
152. Cekici H, Sanlier N. Current nutritional approaches in managing autism spectrum disorder: A review. *Nutr Neurosci*. 2017;1–11.
153. Lange KW, Hauser J, Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Nov;18(6):572–5.
154. Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA. Elevated Fecal Short Chain Fatty Acid and Ammonia Concentrations in Children with Autism Spectrum Disorder. *Dig Dis Sci*. 2012;57(8):2096–102.
155. Yang Y, Tian J, Yang B. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sci*. 2018;194(December 2017):111–9.

156. Shultz SR, MacFabe DF, Ossenkopp K-P, Scratch S, Whelan J, Taylor R, i sur. Intracerebroventricular injection of propionic acid, an enteric bacterial metabolic end-product, impairs social behavior in the rat: Implications for an animal model of autism. *Neuropharmacology*. 2008 May 1;54(6):901–11.
157. Agostoni C, Nobile M, Ciappolino V, Delvecchio G, Tesei A, Turolo S, i sur. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Developmental Psychopathology: A Systematic Review on Early Psychosis, Autism, and ADHD. *Int J Mol Sci*. 2017 Dec 4;18(12).
158. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, i sur. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatr*. 2011 Dec 12;11:111.
159. Svjetska zdravstvena organizacija. Ostale degenerativne bolesti živčanog sustava (G30-G32). U: Kuzman M, ur.hrv.izdanja. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema: MKB-10 - deseta revizija: Svezak 12. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2012. str. 345.
160. Brinar V, Lušić I. Kognitivni poremećaji: akutna konfuzna ili smetena stanja, amnestički sindromi i demencije. U: Brinar V, ur. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 444–50.
161. Abate G, Marziano M, Rungratanawanich W, Memo M, Uberti D. Nutrition and AGE-ing: Focusing on Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017.
162. Choi D-Y, Lee Y-J, Hong JT, Lee H-J. Antioxidant properties of natural polyphenols and their therapeutic potentials for Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*. 2012 Feb 10;87(2–3):144–53.
163. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci*. 2001 Nov 1;21(21):8370–7.
164. Kesidou E, Lagoudaki R, Touloumi O, Poulatsidou K-N, Simeonidou C. Autophagy and neurodegenerative disorders. *Neural Regen Res*. 2013 Aug 25;8(24):2275–83.
165. Yoshida H, Okumura N, Nishimura Y, Kitagishi Y, Matsuda S. Turmeric and curcumin suppress presenilin 1 protein expression in Jurkat cells. *Exp Ther Med*. 2011 Jul;2(4):629–32.
166. Kou X, Chen N. Resveratrol as a Natural Autophagy Regulator for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2017 Aug 24;9(9).
167. Lubitz I, Ricny J, Atrakchi-Baranes D, Shemesh C, Kravitz E, Liraz-Zaltsman S, i sur. High dietary advanced glycation end products are associated with poorer spatial learning and accelerated A $\beta$  deposition in an Alzheimer mouse model. *Aging Cell*. 2016 Apr;15(2):309–16.
168. Yan S Du, Chen X, Fu J, Chen M, Zhu H, Roher A, i sur. RAGE and amyloid- $\beta$  peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature*. 1996 Aug 22;382(6593):685–91.

169. Deane R, Du Yan S, Subramanyan RK, LaRue B, Jovanovic S, Hogg E, i sur. RAGE mediates amyloid- $\beta$  peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med*. 2003 Jul 15;9(7):907–13.
170. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):1937–42.
171. Li X-H, Du L-L, Cheng X-S, Jiang X, Zhang Y, Lv B-L, i sur. Glycation exacerbates the neuronal toxicity of  $\beta$ -amyloid. *Cell Death Dis*. 2013 Jun 13;4(6):e673.
172. Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, i sur. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc*. 2004 Aug;104(8):1287–91.
173. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Sakka P, i sur. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182048.
174. Svjetska zdravstvena organizacija. Ekstrapiramidalni poremećaji i poremećaji kretnji (G20-G26). U: Kuzman M, ur.hrv.izdanja. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema: MKB-10 - deseta revizija: Svezak 1. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2012. str. 343.
175. Ulusoy A, Rusconi R, Pérez-Revuelta BI, Musgrove RE, Helwig M, Winzen-Reichert B, i sur. Caudo-rostral brain spreading of  $\alpha$ -synuclein through vagal connections. *EMBO Mol Med*. 2013 Jul;5(7):1119–27.
176. Braak H, De Vos RAI, Bohl J, Del Tredici K. Gastric  $\alpha$ -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett*. 2006;396(1):67–72.
177. Klingelhofer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease - The gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(11):625–36.
178. Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C, Pellene A, Calandra CR, Gutiérrez C, i sur. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol*. 2013 May 21;260(5):1332–8.
179. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Björklund T, i sur. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol*. 2014;128(6):805–20.
180. Ulusoy A, Phillips RJ, Helwig M, Klinkenberg M, Powley TL, Di Monte DA. Brain-to-stomach transfer of  $\alpha$ -synuclein via vagal preganglionic projections. *Acta Neuropathol*. 2017 Mar;133(3):381–93.
181. Unger MM, Spiegel J, Dillmann K-U, Grundmann D, Philippeit H, Bürmann J, i sur. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Nov;32:66–72.



182. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, i sur. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord.* 2015 Mar;30(3):350–8.
183. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2002 Sep;52(3):276–84.
184. Derkinderen P, Shannon KM, Brundin P. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014 Jul;29(8):976–9.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24. studenoga 1993. u Novoj Gradiški, gdje sam završila osnovnoškolsko i gimnazijsko obrazovanje. Tijekom tog razdoblja bila sam među najboljim učenicima svoje generacije, natjecala se na županijskoj i državnoj razini u nekoliko predmeta, a završila sam i osnovnu glazbenu školu.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2012. godine i redovno ga završavam ove, 2018. godine. Tijekom studija stekla sam kompetencije u kardiopulmonalnoj reanimaciji uz uporabu automatskog vanjskog defibrilatora (*European CPR/AED Certificate*) te neposrednim mjerama održavanja života (*European ILS Certificate*). Sudjelovala sam u izradi doktorske disertacije dr.med. Dine Bošnjak, specijalizantice psihijatrije u Klinici za psihijatriju Vrapče te sam koautorica znanstvenog rada „*Differences in emotional recognition between patients with the first-episode psychosis, multi-episode schizophrenia and healthy controls*“ i e-postera „*Emotional recognition in first episode psychosis: a follow-up study*“, prezentiranog na Svjetskom kongresu psihijatrije u Berlinu 2017. godine.

Od druge godine studija pisala sam za časopis Medicinar, od akademske godine 2016./2017. do danas bila urednica rubrike Društvo, a u akademskoj godini 2017./2018. vršila i funkciju zamjenice glavnog urednika.

Akademske godine 2016./2017. kolegica Dunja Leskovar i ja osnovale smo Studentsku sekciju za promociju pravilne prehrane i zdravlja, koju smo zajedno i vodile pod mentorstvom doc.dr.sc. Donatelle Verbanac.

Aktivno sam sudjelovala na Croatian Student Summit 13 kao voditeljica radionice „*Chocolate&Wine: A powerful duo*“ (Zagreb, 2016.) i Croatian Student Summit 14 kao voditeljica radionice „*DIY: Healthy Breakfast*“ (Zagreb, 2018.). Bila sam pasivna sudionica 12. psihijatrijskih dana (Opatija, 2015.), 14. psihijatrijskih dana (Opatija, 2017.) te 4th Symposium on Human Rights: Rights and responsibilities of patients and doctors (Zagreb, 2017.).

Od 2012. godine članica sam Udruge za promicanje kvalitete života i održanje mentalnog zdravlja Pozitiva, Nova Gradiška.