

Vicent Balanzá-Martínez<sup>1,2,3,4</sup>

# Suplementos nutricionales en los trastornos psicóticos

<sup>1</sup> Unitat Docent de Psiquiatria i Psicologia Mèdica, Departament de Medicina, Universitat de València, Valencia

<sup>2</sup> Unitat de Salut Mental de Catarroja, Valencia

<sup>3</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto Carlos III, Madrid

<sup>4</sup> International Society for Nutritional Psychiatry Research (ISNPR)

---

Existe un interés creciente en el potencial de la dieta y los nutrientes para mejorar la salud mental de la población y para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. En el caso de la esquizofrenia, las limitaciones de los fármacos antipsicóticos para lograr tasas adecuadas de remisión clínica y recuperación funcional han impulsado la búsqueda de abordajes complementarios. En esta revisión narrativa se abordan los patrones dietéticos y las intervenciones dietéticas en esquizofrenia, la eficacia de nutrientes específicos y la modulación terapéutica de la microflora intestinal mediante probióticos. En conjunto, los pacientes con esquizofrenia siguen dietas de pobre calidad y están expuestos a deficiencias en varios nutrientes esenciales para el funcionamiento cerebral. Aunque los ensayos clínicos con suplementos nutricionales son aún escasos y con resultados inconsistentes, nutrientes específicos, como los Omega-3, la vitamina D y las vitaminas del grupo B, pueden ser útiles como estrategias complementarias en el tratamiento de la esquizofrenia. Se espera que la puesta en marcha de estrategias de medicina personalizada, como la estratificación y una perspectiva de estadiaje clínico, posibilite identificar a los subgrupos de pacientes que puedan obtener el máximo beneficio de las intervenciones dietéticas y nutricionales.

**Palabras clave:** Esquizofrenia, Trastornos psicóticos, Dieta, Nutrientes, Omega-3, Vitaminas

## Nutritional supplements in psychotic disorders

There is growing interest about the potential of diet and nutrients to improve the mental health of the population and for the treatment of psychiatric disorders. In the case of schizophrenia, the limitations of antipsychotic drugs to achieve adequate rates of clinical remission and functional recovery have promoted the search for complementary approaches. This narrative review approaches the dietary patterns and interventions in schizophrenia, efficacy of specific nutrients and therapeutic modulation of the gut microflora by probiotics. As a whole, schizophrenia patients follow a low-quality diet and are exposed to deficiencies in various nutrients that are essential for brain functioning. Although clinical trials with nutritional supplements are still limited and have inconsistent results, specific nutrients, as Omega-3, vitamin D and Group B vitamins can be useful as complementary strategies in the treatment of schizophrenia. It is hoped that the initiation of personalized medicine strategies, such as stratification and using a clinical staging approach, will make it possible to identify the subgroups of patients who can obtain maximum benefit from dietary and nutritional interventions.

**Key words:** Schizophrenia, Psychotic disorders, Diet, Nutrients, Omega-3, vitamins.

*Actas Esp Psiquiatr* 2017;45(Supl. 1):16-25

---

**Correspondencia:**

Vicent Balanzá Martínez  
Unitat Docent de Psiquiatria i Psicologia Mèdica  
Departament de Medicina  
Facultat de Medicina  
Avda. Blasco Ibáñez 15  
46010 Valencia  
Tel.: +34 963864168  
Correo electrónico: vicente.balanza@uv.es

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos psicóticos y la esquizofrenia en particular representan un importante problema de salud pública debido a su prevalencia y la discapacidad asociada. La esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo con una etiopatogenia compleja. La hipótesis dopaminérgica se considera en la actualidad la vía final común<sup>1</sup> en la que converge la interacción de numerosos factores genéticos y ambientales, así como diversos mecanismos moleculares, entre los que destacan la inflamación sistémica de bajo grado y el estrés oxidativo<sup>2</sup>. La administración de fármacos antipsicóticos constituye la base del tratamiento, pero su eficacia en términos de remisión clínica más allá de los síntomas positivos y de recuperación funcional es limitada, por lo que existe un interés creciente en intervenciones terapéuticas que superen la neurotransmisión dopaminérgica<sup>3</sup>.

Aunque se ha propuesto que ciertos déficits nutricionales participarían en los mecanismos etiopatogénicos de la esquizofrenia, la nutrición ha sido una intervención minoritaria en psiquiatría<sup>4</sup>. Sin embargo, en la última década se han producido avances relevantes en nuestra comprensión sobre la influencia de la dieta y la nutrición en el funcionamiento cerebral y en los mecanismos celulares y moleculares implicados en los trastornos psiquiátricos<sup>4,5</sup>. El interés creciente en el potencial de la dieta y los nutrientes para la salud mental cabe contextualizarlo además en los cambios recientes observados en las sociedades occidentales, con un relativo abandono de patrones dietéticos de alta calidad, como la dieta mediterránea, y en el descubrimiento de las propiedades anti-inflamatorias y anti-oxidantes de diversos nutrientes<sup>6</sup>.

En esta síntesis narrativa se actualizarán los conocimientos científicos sobre el papel creciente de la dieta y la nutrición en el tratamiento de los trastornos psicóticos. Para ello se revisarán los patrones dietéticos y las intervenciones dietéticas, así como la eficacia de nutrientes específicos, entre los que destacan los ácidos grasos Omega-3 y las vitaminas. Finalmente, se abordará la modulación terapéutica de la microflora intestinal mediante abordajes innovadores.

## PATRONES DIETÉTICOS E INTERVENCIONES DIETÉTICAS EN ESQUIZOFRENIA

Tener un trastorno psicótico reduce la esperanza de vida hasta en unos 25 años con respecto a la población general y gran parte de esta diferencia se debe a problemas cardio-metabólicos<sup>7</sup>. El síndrome metabólico es una de las comorbilidades médicas más comunes de los trastornos psicóticos. En su etiología multifactorial confluyen la vulnerabilidad genética, diferencias étnicas, los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos y hábitos de vida poco saludables,

como el sedentarismo, la dieta y el abuso de alcohol y tabaco.

Una revisión sistemática reciente de 32 estudios sobre los patrones dietéticos de los pacientes con esquizofrenia concluyó que estos tienden a seguir dietas de calidad pobre, caracterizadas por un exceso de calorías y de alimentos procesados, ricos en grasas saturadas, azúcares refinados y sal, así como por un bajo consumo de frutas y fibra, cuando se compara con individuos sanos<sup>8</sup>. En población general, todos estos factores se han asociado con el desarrollo del síndrome metabólico o de sus componentes, como resistencia a la insulina, dislipemias e hipertensión arterial. Además, encuestas realizadas en España y Australia demuestran que la mayoría de pacientes con psicosis toman menos de 4 raciones diarias de frutas y verduras, que son las recomendadas por la OMS<sup>9,10</sup>. Varios factores representan una barrera para que los pacientes con esquizofrenia sigan dietas saludables, como el aumento de peso asociado con los antipsicóticos, un bajo estatus socio-económico, los síntomas negativos y el abuso de sustancias, particularmente el tabaco<sup>10</sup>.

Sin duda, el patrón dietético es un factor modificable y representa una diana terapéutica para mejorar tanto la salud mental como, sobre todo, la salud física de los pacientes con esquizofrenia. Existen recomendaciones y consensos de expertos para el cuidado y monitorización de la salud física<sup>11</sup>. En la vertiente investigadora, es un hecho muy contrastado que las intervenciones nutricionales como parte de un programa multi-componentes de hábitos de vida se han dirigido mayoritariamente a la reducción de peso en la fase crónica de la esquizofrenia o a su prevención en las fases tempranas<sup>12</sup>. Un meta-análisis reciente concluyó que las intervenciones nutricionales son eficaces para mejorar la salud física de los pacientes con trastornos mentales graves<sup>13</sup>. Concretamente reducen medidas antropométricas, como el peso, el índice de masa corporal y la circunferencia abdominal. La eficacia de las intervenciones aumenta cuando son dirigidas por dietistas y se administran en formato individual, lo que permitiría contemplar la incorporación de especialistas en dietética y nutrición en los equipos de salud mental a medio plazo<sup>13</sup>.

Las intervenciones encaminadas a modificar hábitos de vida, incluyendo la dieta, todavía no forman parte del paquete de cuidados que se ofrece a este colectivo de forma rutinaria en nuestro medio y su implementación es una necesidad urgente ya que resultan viables<sup>12,13</sup>. Existen distintos niveles de intervención en la práctica clínica: a) educación dietético-nutricional en formato grupal; b) consejo nutricional individualizado, usando para ello los mismos elementos que promueven la salud cardio-metabólica en población general; c) entrenamiento en habilidades de compra y cocina saludables como un componente más de los programas de rehabilitación<sup>14,15</sup>.

Las recomendaciones incluirían, por ejemplo, la sustitución progresiva de dietas de baja calidad por dietas saludables, como la mediterránea, que han demostrado beneficios clínicos en otras áreas de la medicina<sup>5</sup>. Sin embargo, hasta la fecha esta hipótesis no se ha investigado en los trastornos psicóticos mediante ensayos clínicos adecuados. Un estudio piloto reciente señala que la implementación de una intervención psicoeducativa de 3 meses resulta viable en el contexto de un programa de rehabilitación y además es eficaz para modificar los hábitos dietéticos de pacientes con trastorno mental grave<sup>14</sup>. Por el contrario, el impacto de la exclusión de ciertos nutrientes en la salud mental de los pacientes con trastornos psicóticos se ha evaluado desde hace décadas. Es el caso de las dietas sin gluten y/o caseína. Diversas series de casos y ensayos clínicos han descrito una resolución significativa de los síntomas psicóticos tras la introducción de dichas dietas<sup>16,17</sup>. Dado que la eliminación del gluten y de la leche se ha asociado con resultados negativos en otros estudios, las pruebas científicas actuales son inconsistentes y es probable que las dietas de exclusión aporten beneficios solo al subgrupo de pacientes con esquizofrenia que además tienen una hipersensibilidad al gluten<sup>18,19</sup>.

La pobre calidad de las dietas sugiere, de forma indirecta, que los pacientes con esquizofrenia estarían expuestos a deficiencias en varios nutrientes esenciales, hipótesis que se abordará en los siguientes apartados de la revisión. Los nutrientes más investigados en esquizofrenia han sido los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 y diversas vitaminas.

## ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA-3

En el organismo humano existen dos clases principales de ácidos grasos poliinsaturados: los de la serie Omega-6, como el ácido araquidónico (AA), que son derivados del ácido linoleico, y los de la serie Omega-3, que derivan del ácido alfa-linolénico. Estos últimos incluyen el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Todos ellos son constituyentes importantes de la membrana fosfolipídica celular y resultan esenciales para la supervivencia del organismo humano pero como éste no pueden sintetizarlos, deben obtenerse de la dieta<sup>20</sup>. A nivel molecular, los Omega-3 EPA y DHA tienen propiedades que resultan interesantes en los trastornos psicóticos: mejoran la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica; disminuyen la micro-inflamación y el estrés oxidativo; modulan el funcionamiento de la mitocondria, que es la principal fuente de estrés oxidativo; protegen de la toxicidad por apoptosis; y regulan la expresión génica de BDNF<sup>21</sup>.

Diversos datos convergen en señalar la asociación entre ácidos grasos Omega-3 y esquizofrenia. En primer lugar, se ha descrito repetidamente un déficit de ácidos grasos en la membrana del eritrocito y en tejido cerebral *postmortem* de

pacientes con esquizofrenia. Un meta-análisis reciente de 18 estudios ha confirmado la presencia de alteraciones en ácidos grasos Omega-3 (DHA y docosapentaenoico) y Omega-6 (AA), con independencia del tratamiento con antipsicóticos<sup>22</sup>. La disminución de la proporción de Omega-3 en estos tejidos se ha asociado con una peor respuesta terapéutica<sup>23</sup> y una mayor gravedad de los síntomas negativos<sup>24</sup>. Además, se ha sugerido que un déficit basal en el contenido corporal de Omega-3 es una variable predictora para desarrollar psicosis en adolescentes con alto riesgo<sup>25</sup>. En este sentido, la hipótesis fosfolipídica de la esquizofrenia, formulada por David Horrobin<sup>26,27</sup> postuló que cantidades inadecuadas de fosfolípidos en la membrana neuronal contribuirían a las alteraciones en el funcionamiento o la supervivencia neuronal características de la esquizofrenia en sujetos vulnerables.

En cualquier caso, este déficit representa un factor de riesgo potencialmente tratable o reversible mediante una adecuada suplementación. Los ensayos clínicos con suplementos nutricionales de Omega-3 para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos han sido revisados recientemente<sup>28-31</sup>. La eficacia de los Omega-3 para tratar los síntomas psicóticos sería distinta en los diferentes estadios de la esquizofrenia<sup>30</sup>. La mayoría de los ensayos han reclutado muestras de pacientes en fase crónica, mientras que en fechas más recientes el interés investigador se ha dirigido a los primeros episodios psicóticos (PEP) y la prevención en sujetos con alto riesgo para psicosis. Los siete ensayos en fase crónica han usado suplementos de etil-EPA durante períodos breves, de entre 8 y 12 semanas, obteniendo resultados inconsistentes. Se ha descrito que el uso de Omega-3 en pacientes con una reagudización psicótica o con abandono de antipsicóticos se asoció con un empeoramiento clínico<sup>30</sup>.

Se han realizado tres ensayos en pacientes con PEP<sup>32-34</sup>. Peet y colaboradores observaron que la monoterapia con 2 gramos diarios de EPA durante 12 semanas tuvo un efecto significativo en la gravedad clínica medida con la escala PANSS, en la necesidad de comenzar el tratamiento antipsicótico ante la aparición de síntomas psicóticos y en la tasa de respuesta<sup>32</sup>. Es importante señalar que en dicho ensayo los pacientes no estaban medicados con antipsicóticos o los habían recibido durante poco tiempo. En cambio, la adición de esa misma dosis diaria de EPA a dosis flexibles de antipsicóticos no se asoció con una mejoría clínica significativa en otro ensayo de 3 meses de pacientes con un PEP<sup>33</sup>. En el ensayo más reciente, la suplementación durante 26 semanas con aceite de pescado rico en EPA+DHA (2,2 gramos diarios) fue significativamente mejor que placebo para reducir la gravedad clínica evaluada mediante la escala PANSS y para aumentar la tasa de respuesta y la funcionalidad de los pacientes con un PEP<sup>34</sup>.

Otros tres ensayos clínicos han tenido una perspectiva de prevención en sujetos con alto riesgo para psicosis<sup>35-37</sup>.

En un estudio piloto realizado en un único centro, 81 adolescentes y jóvenes con alto riesgo para psicosis (*ultra-high risk*) recibieron de forma aleatoria 1,2 gramos de una combinación de EPA+DHA o placebo durante 12 semanas. Al finalizar el seguimiento adicional de 40 semanas, dos de los 41 sujetos del grupo experimental (4,9%) y 11 de los 40 sujetos del grupo control (27,5%) progresaron a psicosis, por lo que la monoterapia con Omega-3 redujo de forma significativa el riesgo de desarrollar psicosis en esta población<sup>35</sup>. En el seguimiento del ensayo, los efectos de la suplementación con Omega-3 sobre el riesgo de desarrollar psicosis y morbilidad psiquiátrica en general se mantuvieron durante un promedio de 6,7 años<sup>36</sup>. Sin embargo, un ensayo multicéntrico más reciente con 304 individuos con alto riesgo para psicosis<sup>37</sup> no ha confirmado los resultados del ensayo piloto. La administración de 1,4 gramos diarios de EPA+DHA o placebo durante 6 meses en combinación con terapia cognitivo-conductual fue similar para reducir el riesgo de psicosis. Es destacable que ambos grupos obtuvieron una mejoría clínica y funcional relevante, así como una baja tasa de conversión a la psicosis (19,5%). Por ello, los autores especulan con la posibilidad de que la intervención psicosocial ejerciese un posible efecto techo sobre el que la administración de Omega-3 no conferiría beneficios adicionales.

Es decir, los Omega-3 parecen ser más eficaces en las fases tempranas de la esquizofrenia que en la fase crónica de la enfermedad. Estas diferencias según el estadio de la enfermedad podrían deberse a los efectos neuroprotectores de los Omega-3 en las fases tempranas, que sin embargo resultarían ineficaces para revertir los cambios neurobiológicos establecidos en los estadios más avanzados de la enfermedad<sup>30</sup>. Se ha señalado que las alteraciones en el metabolismo de los Omega-3, que ya están presentes en el curso temprano de la esquizofrenia, disminuyen con la progresión de la enfermedad y pueden revertirse con antipsicóticos atípicos en pacientes con un PEP, pero no durante la fase crónica<sup>38</sup>.

Los ensayos con suplementos de Omega-3 para el tratamiento de la esquizofrenia presentan varias limitaciones<sup>30,31</sup>: el tamaño de las muestras suele ser relativamente reducido y existe una notable heterogeneidad en cuanto al diagnóstico, la duración de la intervención y las dosis empleadas. Además, los ensayos no siempre han evaluado los niveles basales de Omega-3, lo que podría representar un factor de confusión.

Los Omega-3 pueden aportar beneficios adicionales, como mejorar la tolerabilidad de los antipsicóticos. En uno de los ensayos de PEP<sup>33</sup>, la suplementación con etil-EPA se asoció con una disminución del 20% de la dosis de antipsicóticos y una reducción de los efectos secundarios de tipo sexual y extrapiramidal. También se ha sugerido una posible reducción del riesgo de discinesia tardía en pacientes con esquizofrenia crónica<sup>39</sup>. En segundo lugar, los Omega-3 tienen potencial para mejorar la salud física de los pacientes

con trastornos psicóticos<sup>21</sup>. Se han descrito efectos beneficiosos en las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes e inflamatorias, que son comorbilidades frecuentes en pacientes con trastornos psicóticos. En este sentido, datos preliminares apoyan que la adición de Omega-3 reduce de forma significativa los niveles de triglicéridos en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina<sup>40</sup>. Por último, todos los ensayos realizados coinciden en señalar que se trata de una intervención segura y bien tolerada en general, con mínimos efectos secundarios de tipo gastrointestinal.

En resumen, los pacientes con esquizofrenia suelen presentar un déficit en Omega-3 que es potencialmente tratable, pero los resultados de los ensayos clínicos realizados son inconsistentes y la eficacia parece variar según el estadio de la enfermedad. En la actualidad no existen suficientes pruebas científicas a favor o en contra de recomendar la suplementación con Omega-3 en los trastornos psicóticos, a diferencia de lo que sucede en la depresión unipolar. Desde una perspectiva de estadiaje clínico se ha sugerido una posible prevención indicada en sujetos de alto riesgo para psicosis así como prevención secundaria tras un PEP. Además, los Omega-3 representan una intervención bien tolerada y con potencial para mejorar la salud física de los pacientes con esquizofrenia.

## VITAMINAS

Las vitaminas son compuestos orgánicos que el organismo humano no puede sintetizar en cantidades adecuadas, por lo que deben ingerirse a través de la dieta. La eficacia de las intervenciones con vitaminas en la esquizofrenia ha sido revisada recientemente<sup>41,42</sup>. Seguidamente se resumirá la información más relevante sobre la vitamina D, las vitaminas del grupo B, la vitamina A y las vitaminas antioxidantes C y E.

### Vitamina D

Además de su conocido papel en la regulación del metabolismo del calcio y la salud ósea, actualmente se conoce que la vitamina D es una hormona neuroesteroide que resulta clave para el desarrollo y el funcionamiento cerebral<sup>43</sup>. Tiene propiedades anti-inflamatorias y capacidad para regular el sistema inmune, la neurotransmisión y la neuroprotección mediante receptores presentes en las neuronas y las células gliales<sup>44</sup>.

La vitamina D se obtiene de la dieta y, de manera más relevante, se sintetiza tras la exposición cutánea a la luz ultravioleta B (UV-B). Actualmente se considera que el déficit de vitamina D, evaluado mediante la determinación

de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, alcanza las dimensiones de una pandemia mundial ya que la mayoría de individuos no consumen las dosis necesarias en su dieta y no se exponen a la cantidad de UV-B necesaria para su síntesis<sup>45</sup>. Dos recientes meta-análisis demuestran que los pacientes con esquizofrenia presentan un importante déficit de vitamina D con respecto a la población general, aunque comparable al de los pacientes con otros trastornos psiquiátricos<sup>46,47</sup>. La prevalencia del déficit de vitamina D afecta a casi dos tercios de los pacientes (65,3%), con una desviación promedio de 5,91 ng/mL respecto a los controles sanos<sup>47</sup>. Además, en muestras amplias de pacientes con esquizofrenia y trastornos del espectro psicótico se ha establecido que el déficit de vitamina D se asocia, por un lado, con mayor sintomatología de tipo depresivo, cognitivo y especialmente negativo<sup>48,49</sup> y, por otro lado, con el síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular<sup>50</sup>.

El posible papel de dicho déficit en la etiología de la esquizofrenia se sugirió hace dos décadas<sup>51</sup> y se ha analizado en diversos estudios epidemiológicos de tipo observacional, si bien los datos son contradictorios hasta la fecha<sup>52</sup>. En primer lugar, varios factores de riesgo ambiental implicados en la etiopatogenia de la esquizofrenia, como el efecto de la estación de nacimiento, la latitud y el estatus migratorio, se han relacionado con un déficit de vitamina D ya que su síntesis cutánea a partir de la exposición solar es menos eficiente durante el invierno, en latitudes mayores y en personas de color<sup>47</sup>. En segundo lugar, el déficit de vitamina D en etapas tempranas de la vida se ha relacionado con un mayor riesgo de esquizofrenia. En un estudio de casos y controles en población danesa, los niveles neonatales bajos de vitamina D se asociaron con un riesgo dos veces mayor para desarrollar esquizofrenia en etapas posteriores de la vida<sup>53</sup>. El hecho de que en este estudio la hipervitaminosis también aumentara el riesgo sugiere una relación curvilínea entre ambos factores. En cambio, en un estudio de cohortes realizado con más de 2.000 díadas madre-hijo en el Reino Unido, los niveles maternos de vitamina D no se asociaron con el riesgo de psicosis a la edad de 18 años<sup>54</sup>. En tercer lugar, el riesgo persistiría en la edad adulta. Según un estudio de cohortes de mujeres de la población general sueca (n=33.623), aquellas con la mayor ingesta dietética de vitamina D presentaron un riesgo 37% menor para desarrollar síntomas de tipo psicótico comparadas con el grupo con menor ingesta, después de controlar variables de confusión<sup>55</sup>.

Aunque los datos observacionales sugieren una relación consistente, no permiten establecer relaciones de causalidad. Dicho de otro modo, se desconoce si el déficit de vitamina D representa un posible factor etiológico para esquizofrenia o bien es el resultado de la enfermedad y/o su tratamiento. La asociación también puede deberse a factores de confusión asociados a esquizofrenia y déficit de vitamina D, como hábitos de vida poco saludables (sedentarismo, exposición

insuficiente a la luz solar, dieta pobre, tabaquismo), la urbanidad, la pobreza y el sobrepeso/obesidad. Por ejemplo, se ha documentado una relación inversa entre los niveles séricos de esta vitamina y el índice de masa corporal<sup>56</sup>.

En cuanto a la intervención, en un estudio de cohortes finlandés de más de 9.000 sujetos, la suplementación con al menos 2.000 UI diarias de vitamina D durante el primer año de vida se asoció con una reducción del 77% en el riesgo de esquizofrenia a la edad de 31 años en relación con haber recibido dosis inferiores (RR=0,23), aunque el efecto se observó solo en los varones<sup>57</sup>. En un pequeño estudio no controlado realizado con 18 inmigrantes con trastorno esquizofreniforme, dosis menores (1.000 UI) añadidas al tratamiento antipsicótico, no se asociaron con cambios significativos en los síntomas psiquiátricos<sup>58</sup>. En un pequeño ensayo abierto de 8 semanas, la suplementación con 2.000 UI de vitamina D no tuvo un impacto significativo en el peso, la glucosa y los lípidos de pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos<sup>59</sup>, lo que va en la línea de los resultados inconsistentes descritos en la población general<sup>60</sup>. Sin embargo, en la actualidad no se dispone de ensayos controlados con asignación aleatoria que hayan evaluado el impacto de los suplementos de vitamina D en la sintomatología psicótica<sup>42</sup>.

En resumen, existe una estrecha asociación entre esquizofrenia y déficit de vitamina D, lo que señala la necesidad de monitorizar con mayor frecuencia los niveles séricos en la asistencia rutinaria de esta población. Sin embargo, su papel etiológico no está claramente establecido, como tampoco la posible mejoría de la sintomatología psicótica. Por ello, actualmente la suplementación con vitamina D no está indicada para todos los pacientes con esquizofrenia. Es necesario realizar ensayos clínicos diseñados rigurosamente que permitan establecer recomendaciones más precisas. No obstante, parecen existir etapas del ciclo vital críticas para el desarrollo cerebral, como el embarazo y el puerperio, así como subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de suplementos de vitamina D, como aquellos con síntomas negativos prominentes y quizás aquellos con síndrome metabólico.

## Vitaminas del grupo B

Las vitaminas del grupo B, como el folato y la vitamina B12, actúan como coenzimas en numerosos procesos enzimáticos del metabolismo celular y resultan esenciales para el desarrollo y el funcionamiento del sistema nervioso. Estas vitaminas desempeñan un papel clave en el metabolismo monocarbonado, mediante el cual se donan grupos metilo para la síntesis de las macromoléculas, los neurotransmisores y las hormonas<sup>61</sup>.

Por su participación en el metabolismo de la metionina-homocisteína, la mayoría de los estudios se han centrado

en la cobalamina (vitamina B12), el folato (B9) y, en menor medida, la piridoxina (B6). Un déficit en estas vitaminas puede aumentar los niveles de homocisteína. La homocisteína es un aminoácido tóxico que repercute de forma negativa en el funcionamiento cerebral mediante la inhibición de la metilación y el incremento del estrés oxidativo, del daño al ADN y de la neurotoxicidad<sup>62</sup>. La hiperhomocisteinemia se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, trastornos depresivos y deterioro cognitivo<sup>61</sup>, así como de esquizofrenia<sup>63</sup>.

Meta-análisis recientes concluyen que los pacientes con esquizofrenia suelen presentar un déficit de folato comparados con los controles sanos<sup>64</sup>, mientras que los resultados son menos consistentes a favor de un déficit de vitamina B12<sup>65</sup>. Por un lado, el déficit materno de folato se ha relacionado con un aumento del riesgo posterior para esquizofrenia y, por otro lado, los niveles bajos de folato en pacientes con esquizofrenia se han asociado con mayor gravedad de los síntomas negativos<sup>66</sup>. El déficit de folato puede deberse a un aporte inadecuado en la dieta, pero también a polimorfismos genéticos relacionados con su metabolismo. Así, la suplementación con folato es más eficaz para mejorar los síntomas negativos en pacientes con vulnerabilidad genética para alteraciones en el metabolismo del folato, concretamente los portadores de variantes de bajo funcionamiento en el gen que codifica la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR)<sup>67</sup>. Hay que señalar, sin embargo, que el efecto de estos polimorfismos sería reducido y actualmente la asociación entre variantes como MTHFR C677T y riesgo de esquizofrenia se considera controvertida<sup>61,63</sup>.

Los siete ensayos con suplementos de vitaminas del grupo B (incluyendo el folato y las vitaminas B12 y B6) para el tratamiento de la esquizofrenia han sido meta-analizados recientemente<sup>42</sup>. La conclusión es que son moderadamente más eficaces que el placebo para mejorar la sintomatología psiquiátrica, aunque sin demostrar una eficacia específica en las dimensiones clínicas de síntomas positivos y negativos<sup>42</sup>. Además, se observó una mayor eficacia en los ensayos que usaron dosis mayores, combinación de varias vitaminas y en los estadios tempranos de la esquizofrenia.

Por otra parte, la administración de vitaminas del grupo B sería eficaz para reducir la hiperhomocisteinemia. En un ensayo controlado con diseño cruzado, la administración durante 3 meses de un coctel de las tres vitaminas mencionadas disminuyó más que el placebo los niveles elevados de homocisteína en una muestra de 42 pacientes con esquizofrenia<sup>68</sup>. Dicha disminución se asoció además con una mejoría clínica y neurocognitiva.

Es decir, existen indicios de que los suplementos de vitaminas del grupo B, especialmente folato y vitamina B12, pueden mejorar la sintomatología general de la esquizofre-

nia. Esta eficacia podría ser particularmente relevante en subgrupos concretos de pacientes, por ejemplo aquellos con vulnerabilidad genética para trastornos del metabolismo del folato y aquellos con hiperhomocisteinemia.

## Otras vitaminas

La *vitamina A* desempeña un papel esencial en los procesos de diferenciación y migración neuronal durante el neurodesarrollo. Según un estudio de cohortes, los niveles maternos bajos de vitamina A durante el segundo trimestre del embarazo se asociaron con un riesgo tres veces mayor para la aparición posterior de trastornos del espectro esquizofrénico en los hijos<sup>69</sup>. Hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos con esta vitamina en esquizofrenia.

Por su parte, las *vitaminas C y E* se consideran antioxidantes. Los seis ensayos que han examinado los efectos de estas vitaminas, administradas por separado o de forma combinada, no se han asociado con una mejoría significativa de la sintomatología psicótica, según un meta-análisis reciente<sup>42</sup>.

## LA MODULACIÓN DEL EJE MICROBIOTA-INTestino-CEREBRO CON FINALIDAD TERAPÉUTICA

Una de las fronteras de conocimiento más recientes es el papel de la microbiota intestinal y del eje microbiota-intestino-cerebro en la salud mental. Desde un punto de vista teórico, las intervenciones encaminadas a modular la microbiota intestinal con fines terapéuticos tienen una aplicación potencial en los trastornos psicóticos (para revisión<sup>70</sup>). En otras áreas de la medicina tales abordajes incluyen la dieta y los nutrientes revisados, así como el uso de probióticos, prebióticos, antibióticos y el trasplante fecal<sup>71</sup>. Los ensayos clínicos en esquizofrenia son aún escasos y se han centrado en dieta y probióticos, siempre en combinación con antipsicóticos<sup>72</sup>. La modificación de la dieta puede cambiar tanto la composición como la actividad de la microflora intestinal. Sin embargo, la dificultad en lograr un cambio significativo en pacientes con esquizofrenia sugiere la utilización de los llamados psicobióticos, es decir, probióticos y/o prebióticos<sup>73</sup>. Los prebióticos son fibra dietética no digerible que promueve el crecimiento y mejora el funcionamiento de los probióticos en el tubo digestivo. Sin embargo, aún no se han realizado ensayos clínicos en esquizofrenia<sup>70</sup>.

Los probióticos son microorganismos, generalmente bacterias, que proporcionadas en cantidades adecuadas confieren un beneficio en el huésped. La administración de bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden mejorar el estado de ánimo y reducir la respuesta

al estrés y la ansiedad en humanos<sup>6</sup>. Como la esquizofrenia se asocia con una alteración de la respuesta immuno-inflamatoria y en el metabolismo, los probióticos constituyen un abordaje terapéutico prometedor. Un mismo equipo ha realizado los dos únicos ensayos clínicos con probióticos en trastornos psicóticos<sup>74,75</sup>. Para ello reclutaron pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en fase crónica y con síntomas residuales, cuya gravedad era al menos moderada, y tratados con antipsicóticos. La suplementación durante 14 semanas de un comprimido con una combinación de *Lactobacillus Rhamnosus* GG y *Bifidobacterium animalis lactis* Bb12 (n=33) no fue más eficaz que el placebo (n=32) para reducir la gravedad clínica evaluada mediante la escala PANSS. Sin embargo, la administración del probiótico fue bien tolerada y se asoció con una reducción significativa en la incidencia de molestias intestinales graves, que es una comorbilidad relativamente frecuente en esa población<sup>74</sup>. Estos resultados podrían explicarse mediante los parámetros moleculares analizados en el segundo ensayo<sup>75</sup>. La administración de ese mismo probiótico se asoció con un aumento de la neurotrofina BDNF, una mejoría en los indicadores de integridad del epitelio intestinal y efectos inmunomoduladores. Aunque se trata de datos preliminares, sería interesante seguir evaluando la eficacia de los psicobióticos, especialmente en etapas más tempranas de la esquizofrenia, como el PEP. Además, los efectos demostrados de los probióticos para mejorar la obesidad y la dislipemia<sup>76,77</sup> constituyen otro argumento para realizar más ensayos clínicos en esquizofrenia.

## CONSIDERACIONES FINALES

El futuro de la psiquiatría necesita de un abordaje multimodal, en el que los factores nutricionales representan un elemento clave para lograr mejores resultados en salud, funcionamiento y calidad de vida<sup>4</sup>. La modificación dietética es el abordaje ideal, pero en el caso de la esquizofrenia supone un reto considerable. Las intervenciones con fórmulas que combinen varios nutrientes tienen mayor potencial que aquellas basadas en un único nutriente. La dieta y los nutrientes cuentan con el valor añadido de su potencial para mejorar la salud física y reducir la brecha de esperanza de vida que existe actualmente en la esquizofrenia.

Los pacientes con esquizofrenia suelen presentar deficiencias en diversos nutrientes esenciales para el funcionamiento cerebral, por lo que una implicación práctica para los clínicos es identificarlos mediante determinaciones analíticas. Sin embargo, la asociación descrita entre esquizofrenia y déficit nutricional no implica necesariamente una relación causal y, de hecho, no siempre se traduce en una eficacia demostrada en los ensayos con suplementación. Esta situación es análoga a otras áreas de la medicina nutricional<sup>78</sup>, por lo que no debería desincentivar el avance de la investigación en psiquiatría.

Los ensayos clínicos con suplementos nutricionales para el tratamiento de la esquizofrenia son relativamente escasos, excepto en el caso de los ácidos grasos Omega-3. Además, existe una marcada heterogeneidad entre los ensayos y el rigor metodológico es mejorable. La mayoría de los estudios han reclutado muestras de tamaño reducido, han evaluado la eficacia de los nutrientes durante periodos de seguimiento relativamente breves y no siempre controlan de forma adecuada variables de confusión, de tipo demográfico y de hábitos de vida.

Aunque los resultados no son completamente consistentes, nutrientes específicos, como los Omega-3, la vitamina D y las vitaminas del grupo B, pueden ser útiles como estrategias complementarias en el tratamiento de la esquizofrenia. Una conclusión importante de esta revisión es que los nutrientes analizados no van a mejorar la clínica psicótica del conjunto de pacientes con psicosis, sino que es muy probable que lo hagan en subgrupos concretos. Esto es consistente con la marcada heterogeneidad de los trastornos psicóticos a nivel etiopatogénico, clínico y pronóstico. El reto consiste en identificar aquellos pacientes que pueden obtener el máximo beneficio terapéutico, para lo cual los predictores de respuesta resultan clave.

En este sentido, los próximos ensayos clínicos deberían utilizar estrategias de estratificación terapéutica ayudadas por biomarcadores<sup>42,79</sup>. Así, la selección de muestras más homogéneas de pacientes con polimorfismos concretos, síndromes clínicos determinados y déficits nutricionales basales permitirá confirmar, por ejemplo, la eficacia de la vitamina D para mejorar los síntomas negativos o la del folato en pacientes genéticamente vulnerables. Por otra parte, desde una perspectiva de estadiaje clínico es previsible que la suplementación con nutrientes sea más eficaz en las fases tempranas de la esquizofrenia. En definitiva, se aboga por poner en marcha estrategias de medicina personalizada, como la estratificación y el estadiaje, para poder trasladar los resultados de la investigación a la práctica clínica. La recién creada *International Society for Nutritional Psychiatry Research* (ISNPR) auspicia investigación de alta calidad metodológica para seguir avanzando en este joven campo científico y establecer recomendaciones terapéuticas para mejorar la salud mental de la población general y de los pacientes con trastornos psiquiátricos<sup>4,79</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo estuvo apoyada por el proyecto PI16/01770 (PROBILIFE), del Instituto de Salud Carlos III.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia:

- version III--the final common pathway. *Schizophr Bull.* 2009; 35(3):549-62.
2. Davis J, Moylan S, Harvey BH, Maes M, Berk M. Neuroprogression in schizophrenia: Pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014;48(6):512-29.
  3. Brown HE, Roffman JL. Emerging treatments in schizophrenia: highlights from recent supplementation and prevention trials. *Harv Rev Psychiatry.* 2016;24:e1-e7.
  4. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger P, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. Nutritional Medicine as Mainstream in Psychiatry. *The Lancet Psychiatry.* 2015;2(3):271-4.
  5. Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(7):568-78.
  6. Logan AC, Katzman M, Balanzá-Martínez V. Natural environments, ancestral diets and microbial ecology: is there a modern "paleodeficiency disorder"? Part I. *J Physiol Anthropol.* 2015 Jan 31;34:1.
  7. 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.
  8. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *J Psychiatr Res.* 2013;47(2):197-207.
  9. Simonelli-Muñoz AJ, Fortea MI, Salorio P, Gallego-Gomez JJ, Sánchez-Bautista S, Balanza S. Dietary habits of patients with schizophrenia: a self-reported questionnaire survey. *Int J Ment Health Nurs.* 2012;21(3):220-8.
  10. Hahn LA, Galletly CA, Foley DL, Mackinnon A, Watts GF, Castle DJ, et al. Inadequate fruit and vegetable intake in people with psychosis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014;48(11):1025-35.
  11. Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP; Grupo de Trabajo sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr.* 2008;36(5):251-64.
  12. Hjorth P, Davidsen AS, Kilian R, Skrubbeltrang C. A systematic review of controlled interventions to reduce overweight and obesity in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(4):279-89.
  13. Teasdale SB, Ward PB, Rosenbaum S, Samaras K, Stubbs B. Solving a weighty problem: systematic review and meta-analysis of nutrition interventions in severe mental illness. *Br J Psychiatry.* 2017;210(2):110-8.
  14. Bogomolova S, Zarnowiecki D, Wilson A, Fielder A, Procter N, Itsiopoulos C, et al. Dietary intervention for people with mental illness in South Australia. *Health Promot Int.* 2016 Jul 31. pii: daw055.
  15. Teasdale SB, Samaras K, Wade T, Jarman R, Ward PB. A review of the nutritional challenges experienced by people living with severe mental illness: a role for dietitians in addressing physical health gaps. *J Hum Nutr Diet.* 2017 Apr 17. doi: 10.1111/jhn.12473.
  16. Dohan FC, Grasberger JC. Relapsed schizophrenics: earlier discharge from the hospital after cereal-free, milk-free diet. *Am J Psychiatry.* 1973;130:685-8.
  17. Jackson J, Eaton W, Cascella N, Fasano A, Warfel D, Feldman S, et al. A gluten-free diet in people with schizophrenia and anti-tissue transglutaminase or anti-gliadin antibodies. *Schizophr Res.* 2012;140:262-3.
  18. Kalaydjian AE, Eaton W, Cascella N, Fasano A. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113:82-90.
  19. Severance EG, Prandovszky E, Castiglione J, Yolken RH. Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17:27.
  20. Su KP, Balanzá-Martínez V. Role of Omega-3 fatty acids in mood disorders. In: McNamara RK, ed. *The Omega-3 Fatty Acid Deficiency Syndrome: Opportunities for Disease Prevention.* New York: Nova Science Publishers; 2013, pp. 315-36. ISBN: 978-1-62417-716-3
  21. Balanzá-Martínez V, Fries GR, Colpo GD, Silveira PP, Portella AK, Tabarés-Seisdedos R, et al. The therapeutic use of Omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Exp Rev Neurother.* 2011;11(7):1029-47.
  22. Hoen WP, Lijmer JG, Duran M, Wanders RJ, van Beveren NJ, de Haan L. Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2013;207(1-2):1-12.
  23. Sumiyoshi T, Higuchi Y, Matsui M, Itoh H, Uehara T, Itoh T, et al. Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011;186(1):23-7.
  24. Sethom MM, Fares S, Bouaziz N, Melki W, Jemaa R, Feki M, et al. Polyunsaturated fatty acids deficits are associated with psychotic state and negative symptoms in patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010;83(3):131-6.
  25. Amminger GP, Schäfer MR, Klier CM, Slavik JM, Holzer I, Holub M, et al. Decreased nervonic acid levels in erythrocyte membranes predict psychosis in help-seeking ultra-high-risk individuals. *Mol Psychiatry.* 2012;17(12):1150-2.
  26. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998;30:193-208.
  27. Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res.* 1994;13:195-207.
  28. Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(2):179-85.
  29. Chia S, Henry J, Mok Y, Honer W, Sim K. Fatty acid and vitamin interventions in adults with schizophrenia: a systematic review of the current evidence. *J Neural Transm (Vienna).* 2015; 122(12):1721-32.
  30. Chen AT, Chibnall JT, Nasrallah HA. A meta-analysis of placebo-controlled trials of omega-3 fatty acid augmentation in schizophrenia: Possible stage-specific effects. *Ann Clin Psychiatry.* 2015;27(4):289-96.
  31. Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. Supplementation with Omega-3 Fatty Acids in Psychiatric Disorders: A Review of Literature Data. *J Clin Med.* 2016;5(8):pii: E67.
  32. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;49(3):243-51.
  33. Berger GE, Proffitt TM, McConchie M, Yuen H, Wood SJ, Amminger GP, et al. Ethyleicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:1867-75.
  34. Pawełczyk T, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M, Trafalska E, Pawełczyk A. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2016;73:34-44.
  35. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:146-54.
  36. Amminger GP, Schäfer MR, Schölgerhofer M, Klier CM, McGorry



- PD. Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nature Communications*. 2005;6:7934.
37. McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Mossaheb N, et al. Effect of  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at Ultrahigh Risk for Psychotic Disorders: The NEURAPRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(1):19-27.
38. McEvoy J, Baillie RA, Zhu H, Buckley P, Keshavan MS, Nasrallah HA, et al. Lipidomics reveals early metabolic changes in subjects with schizophrenia: effects of atypical antipsychotics. *PLoS One*. 2013;8:e68717.
39. Emsley R, Niehaus DJH, Koen L, Oosthuizen PP, Turner HJ, Carey P, et al. The effects of eicosapentaenoic acid in tardive dyskinesia: a randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2006;84:112-20.
40. Caniato RN, Alvarenga ME, Garcia-Alcaraz MA. Effect of omega-3 fatty acids on the lipid profile of patients taking clozapine. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(8):691-7.
41. Brown HE, Roffman JL. Vitamin supplementation in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2014;28(7):611-22.
42. Firth J, Stubbs B, Sarris J, Rosenbaum S, Teasdale S, Berk M, et al. The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2017;47(9):1515-27.
43. Cui X, Gooch H, Groves NJ, Sah P, Burne TH, Eyles DW, et al. Vitamin D and the brain: key questions for future research. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;148:305-9.
44. Kalueff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(1):12-9.
45. Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;304:C1027-39.
46. Belvederi Murri M, Respino M, Masotti M, Innamorati M, Mondelli V, Pariante C, et al. Vitamin D and psychosis: mini meta-analysis. *Schizophr Res*. 2013;150(1):235-9.
47. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3863-72.
48. 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.
49. Nerhus M, Berg AO, Simonsen C, Haram M, Haatveit B, Dahl SR, et al. Vitamin D deficiency associated with cognitive functioning in psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 2017 May 9. doi: 10.4088/JCP.
50. Lally J, Gardner-Sood P, Firdosi M, Iyegbe C, Stubbs B, Greenwood K, et al. Clinical correlates of vitamin D deficiency in established psychosis. *BMC Psychiatry*. 2016;16:76.
51. McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res*. 1999;40(3):173-7.
52. Taylor AE, Burgess S, Ware JJ, Gage SH, Richards JB, Davey Smith G, et al. Investigating causality in the association between 25(OH)D and schizophrenia. *Sci Rep*. 2016;6:26496.
53. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(9):889-94.
54. Sullivan S, Wills A, Lawlor D, McGrath J, Zammit S. Prenatal vitamin D status and risk of psychotic experiences at age 18 years—a longitudinal birth cohort. *Schizophr Res*. 2013;148(1-3):87-92.
55. Hedelin M, Löf M, Olsson M, Lewander T, Nilsson B, Hultman CM, et al. Dietary intake of fish, omega-3, omega-6 polyunsaturated fatty acids and vitamin D and the prevalence of psychotic-like symptoms in a cohort of 33,000 women from the general population. *BMC Psychiatry*. 2010 May 26;10:38.
56. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(5):393-404.
57. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Järvelin MR, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res*. 2004;67(2-3):237-45.
58. Dealberto MJ. Clinical symptoms of psychotic episodes and 25-hydroxy vitamin D serum levels in black first-generation immigrants. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(6):475-87.
59. Thakurathi N, Stock S, Oppenheim CE, Borba CP, Vincenzi B, Seidman LJ, et al. Open-label pilot study on vitamin D(3) supplementation for antipsychotic-associated metabolic anomalies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28:275-82.
60. Chiang M, Natarajan R, Fan X. Vitamin D in schizophrenia: a clinical review. *Evid Based Ment Health*. 2016;19(1):6-9.
61. Mitchell ES, Conus N, Kaput J. B vitamin polymorphisms and behavior: evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:307-20.
62. Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy— a review. *Nutrients*. 2016;8(2):68.
63. Nishi A, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Kikuchi K, Shimodera S, et al. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014;40(5):1154-63.
64. Wang D, Zhai JX, Liu DW. Serum folate levels in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2016;235:83-9.
65. Cao B, Wang DF, Xu MY, Liu YQ, Yan LL, Wang JY, et al. Vitamin B12 and the risk of schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016;172(1-3):216-7.
66. Song X, Fan X, Li X, Kennedy D, Pang L, Quan M, et al. Serum levels of BDNF, folate and homocysteine: in relation to hippocampal volume and psychopathology in drug naïve, first episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014;159(1):51-5.
67. Roffman JL, Brohawn DG, Nitenson AZ, Macklin EA, Smoller JW, Goff DC. Genetic variation throughout the folate metabolic pathway influences negative symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):330-8.
68. Levine J, Stahl Z, Sela BA, Ruderman V, Shumaico O, Babushkin I, et al. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry*. 2006;60(3):265-9.
69. Bao Y, Ibram G, Blaner WS, Quesenberry CP, Shen L, McKeague IW, et al. Low maternal retinol as a risk factor for schizophrenia in adult offspring. *Schizophr Res*. 2012;137(1-3):159-65.
70. Caso J, Balanza-Martínez V, Palomo T, Garcia-Bueno B. The microbiota and gut-brain axis: contributions to the immunopathogenesis of schizophrenia. *Curr Pharm Des*. 2016; 22(40):6122-33.
71. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N, et al. The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris)*. 2015;63:35-42.
72. Arroll MA, Wilder L, Neil J. Nutritional interventions for the adjunctive treatment of schizophrenia: a brief review. *Nutr J*. 2014;13:91.

73. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74:720-6.
74. Dickerson FB, Stallings C, Origoni A, Katsafanas E, Savage CL, Schweinfurth LA, et al. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014;16(1). pii: PCC.13m0157.
75. Tomasik J, Yolken RH, Bahn S, Dickerson FB. Immunomodulatory effects of probiotic supplementation in schizophrenia patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Biomark Insights*. 2015; 10:47-54.
76. Guo Z, Liu XM, Zhang QX, Shen Z, Tian FW, Zhang H, et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:844-50.
77. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2013;110:1696-703.
78. Roffman JL, Lamberti JS, Achtyes E, Macklin EA, Galendez GC, Raeke LH, et al. Randomized multicenter investigation of folate plus vitamin B12 supplementation in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(5):481-9.
79. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research (ISNPR) consensus position statement: nutritional medicine in modern psychiatry. *World Psychiatry*. 2015;14(3):370-1.