

# UPOTREBA SUPLEMENATA U TRETMANU PACIJENATA SA BIPOLARNIM POREMEĆAJIMA

Novica Jeremić<sup>1</sup>  
Marta Gostiljac<sup>2</sup>  
Dragana Stojanović<sup>2</sup>  
Milica Nešić<sup>1,2</sup>  
Sara Dodić<sup>1,2</sup>  
Emilija Erić<sup>2</sup>  
Bojana Dunjić Kostić<sup>1,2</sup>  
Marija Purić<sup>2</sup>  
Maja Pantović Stefanović<sup>1,2</sup>

- 1 Medicinski fakultet,  
Univerzitet u Beogradu,  
Beograd, Srbija
- 2 Univerzitetski klinički centar Srbije,  
Klinika za psihijatriju,  
Beograd, Srbija

---

doi: 10.5937/engrami44-42748

primljeno: 08.02.2023.

prihvaćeno: 22.09.2023.

objavljeno onlajn: 05.10.2023.

---

## Sažetak

Poslednjih godina postoji sve veće interesovanje naučne javnosti za korišćenje suplemenata kao adjuvantne terapije u lečenju različitih psihijatrijskih poremećaja. Suplementi se posmatraju kao dopuna tradicionalnim farmakoterapijskim i psihoterapijskim principima pružajući personalizovaniji pristup lečenju. Veliki je broj istraživanja koja su se bavila njihovim mogućim uticajem na različite biološke procese kao što su neurogeneza, neoroprogresija, oksidativni stres, inflamacija, mitohondrijalna disfunkcija idrugii. Iako su dokazi o efi-

kasnosti suplemenata u lečenju psihijatrijskih poremećaja još uvek u razvoju, postoji sve više naučnih istraživanja koja podržavaju njihove potencijalne benefite. Integrativni, savremeni terapijski pristup bipolarnom poremećaju sve više uključuje upotrebu suplemenata kao adjuvantnu terapiju obzirom na složenost kliničke slike poremećaja. U ovom radu biće prikazana dosadašnja istraživanja o upotrebi suplemenata u bipolarnom poremećaju, kao i potencijalni benefiti. Dokazi (ili nedostatak istih) o najznačajnijim i najviše ispitivanim suplementima će takođe biti navedeni, kao i perspektiva i mesto suplemenata u terapiji bipolarnog poremećaja.

**Ključne reči:** bipolarni poremećaj, suplementi, stadijumi razvoja bolesti, neuroprogresija.

---

## IZJAVA O KONFLIKTU INTERESA

Autori nemaju sukob interesa.

## Uvod

Bipolarni afektivni poremećaji (BAP) etiologijom i kliničkim manifestacijama spadaju u najkompleksnije psihijatrijske poremećaje kada su u pitanju dijagnostika i tretman. Poslednja, 11. Međunarodna klasifikacija bolesti (MKB -11) jasno prepoznaje potrebu za detaljnijim dijagnostičkim pristupom i boljom klasifikacijom ovih poremećaja<sup>[1,2]</sup>. Upravo pacijenti oboleli od bipolarnih poremećaja često i dugo budu neadekvatno lečeni kao posledica preklapanja kliničke prezentacije sa mnogim psihijatrijskim poremećajima te samim tim i otežane i odložene dijagnostike<sup>[3,4]</sup>. Takođe, ova grupa pacijenata suočavase sa ponovljenim epizodama bolesti i pojavom potpraznih simptoma u periodu remisije<sup>[4]</sup>, a 5 –15 % bolesnika spada u one koji pate od forme poremećaja koju karakteriše česta i brza izmena afektivnih epizoda (rapid cycling-više od četiri epizode godišnje)<sup>[5]</sup>. Upravo ove karakteristike otežavaju terapijski pristup, predstavljaju značajan izazov i kreiraju potrebu za dugoročnim smanjenjem oštećenja CNS-a nastalih kao posledica njihovog kumulativnog delovanja. Terapija bipolarnog poremećaja se zasniva pre svega na farmakoterapiji i primeni stabilizatora raspoloženja/atipičnih antipsihotika, mada su od posebnog značaja i različite psihoterapijske metode i intervencije. Upotreba antidepresiva ostaje kontroverzna, pre svega usled njihove sposob-

nosti da indukuju epizodu manije/hipomanije i zbog toga se danas nikako ne koriste kao monoterapija u bipolarnom poremećaju<sup>[6]</sup>. Integrativni, savremeni terapijski pristup psihijatrijskim oboljenjima sve više podrazumeva i primenu suplemenata, a usled složenosti kliničke slike samih poremećaja, politerapija je pre pravilo nego izuzetak<sup>[5,6,7]</sup>. Iako su DSM-5 i MKB-11 uzele u obzir heterogenost poremećaja u pogledu ispoljavanja kliničke slike, klasifikacija i dalje ostaje fokusirana na aktuelni trenutak procene i ograničena na psihopatološke kliničke manifestacije<sup>[2,8]</sup>. Međutim, razmatrajući longitudinalnu perspektivu bolesti, sve više autora predlaže uvođenje modela stadijuma razvoja u psihijatriju sa ciljem obuhvatanja heterogenosti kliničke prezentacije bolesti i optimizacije lečenja u zavisnosti od nje- ne progresije. Model stadijuma razvoja bolesti uopšteno, a u ovom slučaju konkretno BP, podrazumeva koncept u kom se pretpostavlja vremenska progresija bolesti, odnosno bolest se kreće putem od stadijuma koji obuhvata osobe pod rizikom do hronificirane forme bolesti. Treba naglasiti da koncept stadijuma razvoja ne podrazumeva da svaki pacijent mora proći kroz sve stadijume bolesti. Značaj modela stadijuma razvoja bolesti se ogleda u tome što u obzir uzima kliničku progresiju bolesti, prilagodljivost terapije stadijumima kao i neurobiološke parametre (neurotrofne, inflamatorne i oksidativne puteve koji su u osnovi ne-

uroprogresije)<sup>[9,10,11,12]</sup>. Treba naglasiti da kako bolest napreduje, pacijent postaje sve ranjiviji na mehanizme neuroprogresije i time skloniji novim epizodama bolesti koje dalje, iznova indukuju neuroprogresiju, čime se stvara nepogodna pozitivna povratna sprega. U ovom radu ćemo prikazati ukratko zašto postoji interesovanje za upotrebu suplemenata u tretmanu bipolarnog poremećaja, najčešće kao adjuvantne terapije, kao i potencijalne benefite. Zatim ćemo izložiti dokaze (ili nedostatak istih) o najznačajnijim i najispitivanijim suplementima i na kraju ćemo diskutovati o daljoj perspektivi i mestu suplemenata u terapiji bipolarnog poremećaja, uz posebno uvažavanje njihovog značaja u odnosu na stadijume razvoja poremećaja.

## Suplementi – potencijalni značaj u terapiji BAP

Američko regulatorno telo zaduženo za obezbeđivanje bezbednosti i efikasnosti lekova i drugih bioloških proizvoda, Uprava za hranu i lekove (Food and drug administration agency -FDA) definiše suplemente kao proizvode koji sadrže neki „hranljivi sastojak“ (termin definisan zakonskim aktom u SAD) u cilju poboljšanja ishrane<sup>[13]</sup>. Nutraceuti- ci su „hrana ili deo ishrane koji obezbeđuje medicinske ili zdravstvene koristi i pomoć uključujući i prevenciju i/ili terapiju bolesti<sup>[14]</sup>. Razlozi za potencijalnu upotrebu i proučavanje suplemenata u

lečenju BP su višestruki. Prvo, procenjuje se da dve trećine onih koji pate od bipolarnog poremećaja imaju epizode bolesti u toku godine, a manje od polovine pacijenata nakon prve manične epizode ulazi u remisiju. I do 60% pacijenata koji se pridržavaju terapije na propisan način imaju manične ili depresivne epizode<sup>[6]</sup>. Čak i sa uspešnom terapijom 54%-68% osoba nastavlja da ima supkliničke simptome<sup>[15]</sup>. Drugo, neželjena dejstva lekova u terapiji BP su relativno česta. Od 20 do 60% pacijenata ima neželjena dejstva koja najčešća uključuju povećanje telesne težine, metaboličku disregulaciju, sedaciju, somnolenciju i akatiziju. Endokrini i metabolička disregulacija mogu dovesti do smanjenja efikasnosti terapije kao i do slabije komplijanse<sup>[15,16]</sup>. Treće, polifarmakološka terapija je pre pravilo nego izuzetak, sa tendencijom rasta, a dalje može biti komplikovana drugim psihijatrijskim komorbiditetima koji, opet, zahtevaju upotrebu dodatnih lekova. Jedna studija je pokazala da osobe na politerapiji imaju 30% manju komplijansu nego osobe na monoterapiji, što vodi i lošijem kliničkom odgovoru<sup>[17]</sup>. Četvrto, oko 30% pacijenata sa BP uzima samoinicijativno neku vrstu suplemenata. Pretpostavlja se da je ovaj broj zapravo mnogo veći, jer se uzimanje suplemenata ne prijavljuje lekaru zbog percepcije da su bezopasni i neškodljivi. Kod starijih pacijenata sa BP svaki treći uzima neki biljni ili drugi suplement čega kliničari obično nisu svesni i što

povećava rizik od pojave neželjenih interakcija sa lekovima<sup>[18,19]</sup>. Peto, više studija je pokazalo da osobe sa BAP imaju manje zdrave navike u ishrani nego opšta populacija. Njihova ishrana je bogata vioskoenergetskom hranom sa visokim glikemijskim indeksom. Neke studije pokazuju da unose i manje voća i povrća u odnosu na opštu zapadnu populaciju gde je unos ovih namirnica i ovako nedovoljan, a takođe studije na veteranima sa BAP su pokazale da ovi pacijenti jedu neredovno, neumereno, često imaju samo jedan obrok dnevno. Da li je ova kva ishrana jedan od uzroka BAP, ili je samo povezana sa njime, ili je forma samomedikacije nije u potpunosti jasno. U svakom slučaju, to otvara prostor za pitanje o ulozi suplemenata u BAP od kojih su mnogi sastojci ishrane<sup>[20]</sup>. Šesto, pokazano je da upotreba nutraceutika kao dodatka standardnoj terapiji može da olakša ili umanja simptome što bi omogućilo primenu nižih doza standardnih lekova i bolju komplijansu<sup>[14]</sup>. Dakle, u idealnom slučaju, upotreba suplemenata bi potencijalno omogućila uzimanje nižih doza lekova uz manje neželjenih dejstava, lakše simptome i bolju komplijansu pacijenata, kao i poboljšanje nutritivnog statusa osoba koje pate od BAP, što opravdava interesovanje za njihovu upotrebu i efikasnost. Suplementni mogu uticati na biološke procese kao što su neurogeneza, inflamacija, oksidativni stres, mitohondrijalna disfunkcija, glukokortikoidna rezistencija (za

koje se pokazalo da su kompromitovani u afektivnim poremećajima<sup>[21,22,23,24]</sup>) kao i druge procese osnovi neuroprogresije što bi ako ne sprečilo, potencijalno usporilo pojavu bolesti ili njene progresije, ili moglo dovesti do ispoljavanja njene atenuirane forme (manji broj epizoda, duže i kvalitetnije remisije, lakši klinički simptomi itd). Od suplemenata čije mesto primene je razmatrano u BAP izdvajaju se:

- suplementi koji dominantno utiču na procese inflamacije - imunomodulatori (omega-3 masne kiseline, vitamin D)
- suplementi koji dominantno utiču na nivo oksidativnog stresa - antioksidanti (N-acetilcistein, koenzim Q, folati i folna kiselina, vitamin C)
- probiotici
- inozitol

## **Suplementi koji dodatno utiču na procese inflamacije - imunomodulatori**

### **Omega-3 masne kiseline**

Omega-3 masne kiseline su polinezasićene masne kiseline (eng. polyunsaturated fatty acids -PUFAs) koje se moraju unositi ishranom, a zastupljene su u ribi, ribljem ulju, algama. Dve glavne omega-3-kiseline koje se unose ishranom su dokozaheksaenoična kiselina (DHA) i eikoza-pentaenoična kiselina (EPA). Dve glavne PUFA u mozgu su arahidon-

ska kiselina (AA) i DHA. Fosfolipaza A2 hidrolizuje acil-estarsku vezu ovih kiselina i dovodi do stvaranja fosfolipidnih produkata koji imaju suprotno delovanje na protein kinazu C (PKC), sekundarnog glasnika koji pokreće čitav niz kaskadnih reakcija u ćeliji. Produkti nastali razgradnjom AA su eikozanoidi i imaju proinflamatorno delovanje, štetno za rad mozga, dok su produkti DHA dokozaanoidi i imaju anti-inflamatorno delovanje. Povećanje odnosa AA/DHA promovise proinflamatorno delovanje<sup>[25]</sup>. Mediteranska ishrana se pretežno zasniva na unosu namirnica biljnog porekla kao što su sezonsko sveže voće i povrće, žitarice, orašasti plodovi, maslinovo ulje, daje prednost unosu belog mesa i ribe u odnosu na upotrebu crvenog mesa i upravo obiluje omega-3-masnim kiselinama. Mediteranska ishrana ostvaruje snažan antiinflamatorni efekat, a smatra se da su za to zaslužne omega-3-masne kiseline kojima ova ishrana obiluje<sup>[26]</sup>. Pokazano je da osobe sa bipolarnim poremećajem imaju manje omega-3 masnih kiselina u odnosu na omega-6 u periferenim tkivima u odnosu na opštu populaciju, kao i da je njihova ishrana siromašnija omega-3 masnim kiselinama u odnosu na opštu populaciju. Studije na životinjama su pokazale da ishrana siromašna omega-3 masnim kiselinama menja monoaminske sisteme u limbičkim strukturama, a post-mortemstudije koje su uključivale osobe sa bipolarnim poremećajem su pokazala

značajno manje DHA u odnosu na normalne kontrole i inverzan odnos DHA i AA<sup>[20]</sup>. Smatra se da omega-3 masne kiseline poboljšavaju simptome depresije svojim delovanjem na preuzimanje, metabolizam i oslobađanje serotoninina i dopamina, kao i svojim antiinflamatornim delovanjem<sup>[25, 27]</sup>. Od duplo slepih randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija izdvajaju se tri koje su ispitivale delovanje omega-3 masnih kiselina na simptome bipolarnе depresije, manije i tzv. brzo-ciklirajuće forme BP. U prvoj studiji Farangoa i saradnika<sup>[28]</sup> pokazano je značajno smanjenje simptoma depresije na Hamiltonovoj skali depresije kod grupa koje su uzimale EPA tokom tri meseca, u odnosu na placebo. Ipak, međusobne razlike između dve grupe koje su uzimale EPA u različitim dozama nisu pokazane. Placebo kontrolisana studija nešto dužeg praćenja pacijenata sa simptomima bipolarnе depresije i brzo-ciklirajuće forme manije nije pokazala značajnu razliku u odnosu na placebo ni u slučaju depresije, ni u slučaju manije<sup>[29]</sup>. Slično, kod pacijenata u maničnoj epizodi primena omega-3 kiselina kao adjuvantne terapije valproatima, posle tri nedelje primene nije našla značajne razlike u smanjenju težine simptoma u odnosu na placebo<sup>[30,31]</sup>. Od ostalih studija drugačijeg dizajna malobrojne potvrđuju efikasnost omega-3 kiselina kao efikasnog suplementa u smanjenju intenziteta kako depresivnih tako i maničnih simptoma dok većina ostalih

ne nalazi značajne razlike u odnosu na placebo<sup>[14]</sup>. Dve meta-analize su bavile procenom efikasnosti omega-3 masnih kiselina na rezidualne simptome depresije kod pacijenata koji boluju od BP, uzimajući u obzir više randomizovanih kliničkih studija. Ove studije su pokazale oprečne rezultate. Međutim, skorija meta-analiza koja je uključila veliki broj randomizovanih kontrolisanih studija sa duplo slepom probom potvrdila je efikasnost omega-3 masnih kiselina na rezidualne simptome depresije kod pacijenata sa BP, mada sami autori ističu ograničenja svoje meta-analize zbog značajne heterogenosti i ukupnog malog broja ispitanika<sup>[32]</sup>. Generalno, uzimanje omega-3 se dobro podnosi i nije bilo neželjenih dejstava izuzimajući gastrointestinalne simptome<sup>[14,25]</sup>.

### Vitamin D

Vitamin D spada u grupu steroida i vitamina rastvorljivih u mastima. Ljudi ga unose u organizam ishranom i sintetišu ga putem kože pri izlaganju sunčevim zracima. Postoji u dva oblika, kao vitamin D2 (ergokalciferol) i D3 (holekalciferol); prvi se nalazi u biljkama, a drugi nastaje izomerizacijom 7-dehidroholestrola pod uticajem UV zračenja u koži, a manjim delom se unosi putem hrane. U jetri se vrši hidroksilacija vitamina D na 25. ugljenikovom atomu pri čemu nastaje 25-hidroksi oblik, a u bubrezima se vrši konačna aktivacija vitamina D, daljom hidroksilacijom

na alfa ugljenikovom atomu pri čemu nastaje 1,25-hidroksi-vitamin D koji ima biološki aktivnu ulogu. Vitamin D je bitan za rad mišića, metabolizam kostiju, homeostazu kalcijuma i fosfora, a ima i imunomodulatornu ulogu. Poremećaj metabolizma vitamina D je povezan sa autoimunim oboljenjima kao što su sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis, dijabetes melitus, a u centralnom nervnom sistemu ima neuroprotektivnu ulogu kao i ulogu u njegovom razvoju i diferencijaciji. Deficit vitamina D se dovodi u vezu sa mnogim psihijatrijskim oboljenjima pre svega depresijom major, a aktivno se ispituje veza između vitamina D i neuroinflamacije koja izgleda ima ulogu u različitim psihijatrijskim poremećajima pa i u poremećajima raspoloženja<sup>[33, 34]</sup>. Meta-analiza obavljena na više studija je pokazala da se nivoi vitamina D ne razlikuju značajno između pacijenata sa BP i onih sa drugim psihijatrijskim bolestima. Takođe, niski nivoi vitamina D su povezani sa akutnom maničnom ili depresivnom fazom bolesti, ali objašnjenje prirode ove veze ostaje nejasno, moguće zbog malog broja studija u analizi i velike heterogenosti studija<sup>[33]</sup>. Studija dvomesečnog praćenja koja je uključivala decu starosti od 6 do 17 godina, koja su uzimala D3 kao suplement pokazala je znatno smanjenje intenziteta simptoma manije i depresije (mereno YMRS i CDRS) kao i povećanje GABA u prednjem cingulatnom korteksu demonstri-

rajući efikasnost vitamina D kod dece sa BP<sup>[35]</sup>, što može biti rezultat efikasnije modulacije neuroplastičnosti kod osoba u razvoju. Sa druge strane, studija koja je nešto duže pratila pacijente<sup>[36]</sup> nije pokazala značajnu razliku između vitamina D i placeba u delovanju na simptome bipolarnе depresije. Međutim, učesnici ove studije imali su primarno niske nivoе vitamina D, a samo oko trećina ispitanika dostigla je normalne vrednosti po završetku studije tako da je moguće da su bile potrebne ili veće doze vitamina D ili duža primena da bi se klinički efekat ispoljio.

## **Suplementi koji dominantno utiču na nivo oksidativnog stresa - antioksidanti**

### **N-acetilcistein**

N-acetilcistein (NAC) je acetilni derivat L-cisteina, u kliničkoj praksi najčešće upotrebljavan kao mukolitički agens i kao antidot kod trovanja paracetamolom. Može se primeniti oralno, intravenozno ili inhalatorno i obično se dobro podnosi. U centralnom nervnom sistemu cistein se oksidiše do cistina koji se izmenjuje za glutamat na glutamat/cistin antiporteru. Cistin se dalje u ćeliji redukuje do cisteina koji je limitirajući korak za sintezu glutationa (GSH), antioksidansa. N-acetilcistein utiče na glutaminergičku transmisiju normalizujući nivoе glutamata kao i povećavajući pro-

dukciju GSH. Indirektno utiče i na dopaminergičku i serotoninergičku sekreciju, a povećavajući nivo GSH koji je važno antioksidansno sredstvo utiče i na nivo slobodnih radikala i lipidnu peroksidaciju kao i na nivo slobodnog kalcijuma u mitohondrijama. Više eksperimentalni i kliničkih studija je pokazalo in vitro i in vivo uticaj NAC na smanjenu ekspresiju gena za proinflatorne citokine kao što su IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ . U serumu smanjuje nivo C-reaktivnog proteina, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  i utiče na vrednosti drugih inflamatornih biomarkera (CCL2, ICAM-1, VCAM-1) važnih za patogenezu BP<sup>[37,10]</sup>. Tri randomizovane kliničke studije su ispitivale dejstvo NAC kod pacijenata sa BP. U studiji Berka i saradnika<sup>[38]</sup> je potvrđena značajna efikasnost NAC u odnosu na placebo kod pacijenata sa BP u bilo kojoj fazi bolesti u pogledu smanjenja težine simptoma depresije. Kasnije sprovedena studija koja je ispitivala primenu NAC u podgrupi maničnih ili hipomaničnih ispitanika iz prve studije, pokazala je znatno smanjenje težine simptoma manije, ali ne značajno u odnosu na placebo. Sa druge strane, neka istraživanja<sup>[39]</sup> ne nalaze statistički značajno smanjivanje simptoma depresije kod pacijenata sa BP koji su uzimali NAC, u odnosu na placebo. Studija koja je poredila efikasnost NAC kao monoterapije u odnosu na placebo u odnosu na NAC u kombinovanoj terapiji, takođe nije našla da je NAC kao monoterapija ili adjuvantna

terapija efikasniju u odnosu na placebo na kraju perioda od četiri meseca koliko je studija trajala. Međutim, nakon nešto više vremena (pet meseci) NAC kao monoterapija ili adjuvantna terapija je pokazao superiornost u odnosu na placebo smanjenju depresivnih simptoma<sup>[31]</sup>. Međutim, kasnija podstudija je pokazala da su ispitanici sa boljom ishranom imali značajnije smanjenje simptoma depresije dok su oni sa manjim BMI pokazali bolji klinički odgovor na NAC. Studija koja je poredila efikasnost NAC u kombinaciji sa aspirinom, a u odnosu na placebo, nakon dva meseca nije pokazala prednost ove kombinacije u odnosu na placebo, a nakon 4 meseca efikasnost je bila nešto viša u odnosu na placebo ili pojedinačno aspirin ili NAC<sup>[31,37]</sup>. Sprovedene su dve meta-analize, od kojih je prva uključivala sedam randomizovanih kliničkih studija u periodu između 2008. i 2019. godine o uticaju NAC na bipolarnu depresiju i depresiju major, a druga meta-analiza je uključila šest randomizovanih kliničkih studija od kojih su se četiri našle i u prvoj meta-analizi. Prva meta-analiza nije našla da NAC ima statistički značajan efekat na depresivne simptome u bipolarnoj depresiji i majordepresiji, dok je druga potvrdila statistički značajan efekat NAC na simptome depresije u BP u odnosu na placebo<sup>[40,41]</sup>.

### **Koenzim Q**

Koenzim Q ili ubikinon je nosač



elektrona u respiratornom lancu prilikom sinteze ATP-a. Njegova redukovana forma je ubikvinol i ponaša se kao antioksidans koji kroz regeneraciju tokoferola i askorbinske kiseline štiti ćeliju od dejstva kiseoničkih i azotnih slobodnih radikala, ispoljavajući neuroprotektivno dejstvo. Takođe je bitan u održavanju integriteta ćelijske membrane, regulaciji inflamacije i genskoj ekspresiji<sup>[27]</sup>. Jedna studija u trajanju od dva meseca je pokazala njegovu efikasnost u odnosu na placebo u smanjenju depresivnih simptoma kod BP<sup>[31]</sup>. Dve studije su pokazale njegovu efikasnost u smanjenju simptoma depresije kod gerijatrijskih pacijenata sa BP, ali pre rutinske kliničke primene potrebna je replikacija ovih rezultata u većim studijama<sup>[18]</sup>.

### **Vitamini B6 (piridoksin), B9 (folati) i B12 (kobalamin)**

Folat je vitamin B kompleksa rastvorljiv u vodi koji se nalazi prirodno u hrani, pre svega zelenom povrću. Folna kiselina je veštački oblik folata koja se nalazi u suplementima i obogaćenoj tj. fortifikovanoj hrani<sup>[33,42]</sup>. Folati služi kao donor metil grupe u mnogim procesima metilacije, između ostalog i za metilaciju homocisteina kako bi nastao metionin i posledično s-adenozil metionin koji predstavlja aktivnu formu ove amino kiseline. S-adenozil-metionin učestvuje u epigenetskim procesima metilacije, a metionin je donor metil grupa za sintezu različitih neurotrans-

mitera kao što su noradrenalin, serotonin i dopamin. Metionin je i prekursor glutationa koji ima snažno antioksidantno dejstvo u borbi protiv azotnih i kiseoničnih slobodnih radikala<sup>[27,33,43]</sup>. Folna kiselina u cilju dostizanja svog aktivnog oblika mora proći kroz dvostepeni proces redukcije koji katalizuje enzim dihidrofolat reduktaza (DHFR). Na ovaj način folat biva redukovana najpre dodihidrofolata, a potom do tetrahidrofolata. Nadalje, tetrahidrofolat dobija metil grupu u reakciji koju katalizuje enzim serin-hidroksi-metil-transferaza i na taj način nastaje 5,10-metilentetrahidrofolat (5,10-MTHF). Posredstvom enzima metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) 5,10-metilentetrahidrofolat biva konvertovan u 5-metiltetrahidrofolat (5-MTHF), aktivni oblik folata. Funkcionalnost ovog enzima kod polimorfizama gena koji ga kodira, obimno se ispituje u različitim psihijatrijskim poremećajima<sup>[44]</sup>. U pomenutom metabolizmu metionina ključnu ulogu igra i kobalamin (Vitamin B12) koji učestvuje kao kofaktor. Nedostatak kobalamina (Vitamina B12) dovodi, ne samo do zaustavljanja sinteze metionina, nego i do nemogućnosti prevođenja metiltetrahidrofolata u svoj prekursor metilentetrahidrofolat zbog toga što je ova reakcija ireverzibilna. Na ovaj način, ćelija pati od "pseudodeficijencije" folata. Iako je folat prisutan u ćeliji on biva zarobljen u obliku u kom ne može učestvovati reakcijama metilacije i sinteze DNK. Ovaj fe-

nomen naziva se folatna zamka (eng. folat trap)<sup>[45]</sup>. Poremećaj radi ovih enzima bilo zbog prisustva deficit vitamina bilo zbog prisustva polimorfizama gena koji kodiraju enzime zavisne od ovih vitamina ili kombinacije, dovešće do oštećenja metilacije što se može meriti nivoom homocisteina, citotoksične, prooksidantne intermedijarne aminokiseline metioninskog ciklusa. Nesklad vitamina takođe može da ugrozi metilaciju. Višak folata može da blokira rad metionin sintaze zbog povećanih zahteva za kobalaminom koji prima metil grupu od 5-metil-THF-a koji klinički može da se ispolji kao deficit B12<sup>[46]</sup>. Bezbedna nadoknadapodrazumeva primenu sva tri vitamina čak i kada je ustanovljen deficit samo jednog. Posebno je važno ne davati folnu kiselinu bez potpore vitamina B12, jer tako najlakše može doći do poremećaja metilacije. Jedna meta-analiza je pokazala da su nivoi folata kod osoba sa bipolarnim poremećajem sniženi u odnosu na kontrolu koju su činile zdrave osobe, ali nije uspela da utvrdi prirodu odnosa između deficita folata i BP<sup>[47]</sup>. Meta-analiza koja je uključila dve randomizovane kliničke studije je pokazala da je upotreba folata korisna u terapiji akutne faze manije, ali ne i u akutnoj depresiji u BP<sup>[48]</sup>. Randomizovana klinička studija sa duplo slepom probom koja je ispitivala folnu kiselinu kao adjuvantnu terapiju u odnosu na valproat i placebo pokazala je statistički značajno poboljšanje simptoma manije u akut-

noj fazi bolesti, u odnosu na kontrolu. Jedna studija otvorenog tipa u kojoj su ispitanici dobijali 15 mg folata dnevno u toku 6 nedelja zajedno sa svojom uobičajnom terapijom (sem antidepresiva) je pokazala poboljšanje depresivnih simptoma od 55 %. Studija koja je ispitivala dodatak folata lamotriginu i kvetiapinu nije pokazala značajno dejstvo folata na simptome depresije<sup>[31,43]</sup>. Međutim, ova studija je neočekivano našla da je lamotigin u kombinaciji sa folatima manje efikasan nego kao monoterapija. Takođe, od interesovanja su i prikazi slučajeva pacijenata sa unipolarnim ili bipolarnim afektivnim poremećajima. U prikazu tri klinička slučaja, dve pacijentkinje sa velikim depresivnim poremećajem i jedne pacijentkinje sa bipolarnim poremećajem, prikazano je da nakon augmentacije folatima može doći do pojave simptoma agitacije i simptoma sličnih maniji. U sva tri slučaja pomenuti simptomi su se povukli nakon prestanke primene folata<sup>[49]</sup>.

### Vitamin C

Vitamin C ili askorbinska kiselina je vitamin rastvorljiv u vodi koji ljudi moraju da unose ishranom, najčešće voćem i povrćem. Posle apsorpcije u crevima visoke koncentracije vitamina C se nalaze u mozgu, kičmenoj moždini i nadbubrežnim žlezdama. U centralni nervni sistem vitamin C ulazi preko SVCT2 transportera ili GLUT1 u svojoj oksidovanoj formi, a iste transportere koristi i

za ulazak u nervne ćelije. U centralnom nervnom sistemu ima više uloga; služi kao kofaktor u raznim enzimskim sistemima, u sintezi kateholamina, zatim kao redukujući agens koji ima antioksidansno dejstvo u neutralizaciji slobodnih radikala, učestvuje u sintezi mijelinskog omotača Švanovih ćelija, u regulaciji Na/K pumpe, a ima i modulatornu ulogu u dopaminergičkoj i glutaminičskoj transmisiji. Potencijalna uloga vitamina C u BP može biti u njegovom antioksidansom i anitinflamatornom delovanju<sup>[50]</sup>. Malobrojne studije su pokazale pokazale efikasnost vitamina C u BP. Jedna studija je uključivala 40 muških pacijenata sa BP i supkliničkim skorbutom gde je administracija vitamina C dovela do smanjenja i maničnih i depresivnih simptoma i do boljeg opšteg funkcionisanja. Drugo dvostruko slepo kliničko ispitivanje je pokazalo značajno smanjenje depresivnih simptoma kod pacijenta sa BP posle jednokratnog davanja 3g vitamina C u odnosu na placebo. Treća studija je ispitivala kombinovanu terapiju vitaminom C i EDTA kod maničnih i depresivna pacijenta u poređenju sa standardnom terapijom gde je odgovor u smislu smanjenja depresivnih simptoma bio ekvivalentan dejstvu antidepressiva amitriptilina mada su manični pacijenti znatno bolje odgovorili na litijum nego na kombinaciju vitamina C i EDTA. Međutim sve ove studije imaju upitan dizajn tako da njihove rezultate treba uzeti sa rezervom<sup>[50]</sup>.

## Probiotici

Probiotici su živi ne-patogeni mikroorganizmi koji uneti u organizam pravljaju mikrobnim balansom u organizmu čoveka, naročito u gastrointestinalnom traktu. Njihova efikasnost je dokazana u mnogim oboljenjima gastrointestinalnog sistema<sup>[51]</sup>. Nervna osovina mozak-creva (eng. GBA-gut brain axis) funkcioniše na složen bidirekcion način. Glavni dosada ustanovljeni putevi uključuju autonomni nervni sistem, enterički nervni sistem, neuroendokrini sistem i imunski sistem. Mozak utiče na motorne, senzorne i sekretorne modalitete gastrointestinalnog trakta. Svoj uticaj na mozak gastrointestinalni sistem najpre vrši pomoću crevnih peptide kao što su grelin, holecistokinin (CKK), glikogenu sličan peptid (GLP-1, GLP-2), peptid YY (PYY) i vazoaktivni intestinalni peptid (VIP). Takođe, velika važnost se pridaje i uticaju gastrointestinalnog mikrobioma na bidirekcionu mozak-creva osovinu, sada poznatu i kao mikrobiota-creva-mozak osovina (MGBA-microbiom-gut-brain-axis). Sve je više dokaza koji upućuju na značaj mikrobiom u regulaciji imunskog sistema kao i njegov snažan uticaj na funkcionisanje mozga. Kao jedan od glavnih mehanizama izdvaja se upravo njegov uticaj na procese inflamacije. Dosadašnja istraživanja su pokazala da periferni proinflamatorni citokini mogu dovesti

do aktivacije mikroglije i time indukovati neuroinflamaciju. U fiziološkim uslovima, periferni citokini su hidrofilni i imaju veliku molekularnu masu, te kao takvi ne mogu proći kroz krvno-moždanu barijeru. Međutim, usled povećanja propustljivosti krvno-moždane barijere, koja je uočena kod različitih psihijatrijskih poremećaja, ovi molekuli mogu dospeti do neurona mozga. Pored uticaja na procese inflamaciju u literaturi su poznati i drugi mehanizmi kao što su uticaj na raspoloživost neurotransmitera i produkciju hormona<sup>[52,53]</sup>. Studijena miševima pokazale su povoljan uticaj određenih mikroorganizama na smanjenje depresivnih i anksioznih simptoma<sup>[54]</sup>. Uticaj crevne mikroflore na BAP je kompleksan. Crevna mikroflora može biti faktor u hroničnoj inflamaciji koja se viđa u BAP. Pokazano je da ispitanici sa BAP imaju smanjen udeo *Faecalibacterium-ai* povećan udeo *Falvonifractor-a* u crevnoj mikroflori u odnosu na zdrave kontrole. Niski nivoi *Faecalibacterium-a* su povezani sa depresivnim simptomima. Kod pacijenata sa BP su nađeni povišeni nivoi antitela na *Saccharomyces cerevisiae*, a druge studije su našle povećanje *Actinobacteria* i *Coriobacteria*. Poremećaji crevne flore mogu da dovedu do poremećaje nivoa triptofana, a niski nivoi triptofana su nađeni kod osoba sa BP<sup>[55]</sup>. Studija koja je ispitivala je efikasnost kombinacije probiotika na “drug naīve” hospitalizovanim pacijentima sa BP tip I. Ispitanicima je na početku stu-

dije primenjen odgovarajući stabilizator raspoloženja (litijum, valproat ilirispedon), stim što je jedna grupa dodatno dobijala kombinaciju probiotika (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophiles*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, and *Lactobacillus rhamnosus*), a druga placebo. Posle dva meseca pokazano je smanjenje intenziteta maničnih i depresivnih simptoma u obe grupe, ali nije bilo statistički značajne razlike između grupe koja je dobijala kombinaciju probiotika i one koja je dobijala placebo. Nije poznata ishrana ispitanika pre i posle studije što je moguće uticalo na rezultate<sup>[30]</sup>. Dve skorašnje studije su pokazali povoljan uticaj probiotika na kognitivne sposobnosti pacijenata sa BP. U jednoj kliničkoj studiji nakon tromesečnog uzimanje kombinacije devet sojeva laktobacila i bifidobakterija došlo je do poboljšanja kognitivnih funkcija nekih hospitalizovanih bolesnika<sup>[56]</sup>. Druga studija je bila randomizovana kontrolisana studija sa 66 pacijenata hospitalizovanih u maničnoj fazi od kojih je jedna grupa po otpuštanju dobijala kombinaciju laktobacila i bifidobakterija kao adjuvantnu terapiju, a druga placebo kao adjuvantnu terapiju. Stopa rehospitalizacije bila je znatno manja kod osoba koje su uzimali kombinaciju laktobacila i bifidobakterija u odnosu na one koji su dobijali placebo<sup>[57,58]</sup>.

## Inozitol

Inozitol je glukozni izomer i prekursor fosfatidil-inozitola, važnog sekundarnog glasnika u mnogim ćelijama centralnog nervnog sistema<sup>[20]</sup>. Dve randomizovane placebo-kontrolisane studije su ispitivale efekat inozitola na osobe sa BP. U prvoj, jedna grupa je dobijala inozitol kad adjuvantnu terapiju valproatu, karbamazepinu ili litijumu u toku 6 nedelja, dok je druga grupa dobijala pomenutu farmakoterapiju i placebo. Posle 6 nedelja nisu nađene značajne razlike u delovanju inozitola u odnosu na placebo poredeći težinu simptoma depresije (mereno HAM-D i MADRS). Druga studija je bila sličnog dizajna i takođe nije našla značajnu razliku između inozitola i placeba, kada je u pitanju težina depresije<sup>[31]</sup>.

## Magnezijum

Magnezijum je jedan od najznačajnijih mineral u ljudskom organizmu. Uključen je u regulaciju mnogih biohemijskih procesa i značajan je za funkcionisanje mnogih organa ljudskog organizma. Magnezijem služi kao ko faktor enzimima koji učestvuju u ćelijskom ciklusu, metabolizmu ugljenih hidrata, proteina, masti i nukleinskih kiselina. Takođe, odgovoran je za regulaciju permeabilnosti ćelijske membrane, međućelijsku komunikaciju i migraciju, stabilnost nukleinskih kiselina, sintezu DNK,

RNK i glutaciona, generaciju i utilizaciju adenozintrifosfata (ATP), neuromuskularnu transmisiju, mineralizaciju kostiju, kontrolu glikemije i krvnog pritiska. Metabolizam magnezijuma je usko povezana sa metabolizmom kalcijuma i kalijuma obzirom da je neophodan za aktivni transport ovih jona kroz ćeljskumembranu. Nadalje, magnezijum je neophodan za normalno funkcionisanje centralnog nervnogsistema obzirom da ima značajnu modulatornu ulogu<sup>[25,59]</sup>. Poznato je da magnezijum moduliše aktivnost NMDA i GABA receptora<sup>[60]</sup>. Joni magnezijuma deluju kao prirodni agonistkalcijuma. Blokiraju jonski kanal NMDA receptora sprečavajući inluks kalcijuma. Takođe, joni magnezijuma povećavaju ekspresiju GluN2B subjedinice NMDA receptorskog kompleksa. Niski nivoi magnezijuma u hipokampusu ipovećan nivo kalcijuma mogu izmeniti funkcionisanje sinapsi i na taj način uticati na razvoj poremećaja raspoloženja<sup>[61]</sup>. Iako je antidepresivno dejstvo magnezijuma najviše povezivano sa blokadom NMDA receptora<sup>[62]</sup>, mnoge prekliničke studije na animalnim modelima<sup>[63]</sup> su potvrdile značajan uticaj i na receptore drugih neurotransmiterskih sistema kao što su serotonergički (5 HT1A-, 5 HT2A/2C-receptori), noradrenergički (α1-, α2-receptori) and dopaminergički (D1-, D2-receptori). Nadalje, magnezijum igra značajnu ulogu u supresijoslobađanjaadrenokortikotropnih hormona i intereaguje sa

hipotalamo-hipofizno-nadbubrežnom osovinom (eng. hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis)<sup>[64]</sup>. Rezultati istraživanja značaja kako nivoa magnezijuma tako injebove suplementacije u psihijatrijskim bolestima su oprečni. Ovo može biti objašnjeno metodološkom heterogenošću, a pre svega tehnikama merenja (ekstracelularni nasuprot jonizovanom) i različitim modalitetima suplementacije (doziranje, forma korišćenog magnezijuma)<sup>[65]</sup>. Dosadašnja istraživanja uticaja magnezijuma na afektivne poremećaje govoreu prilog postojanja veze između hipomagnezemije i rizika za depresiju<sup>[66]</sup>. Nekoliko studija je ukazalo na moguće antimanično dejstvo magnezijuma. Jedna studija je pokazala da suplementacija magnezijumom (intravenska primena) može smanjiti doze lekova korišćene u lečenju bipolarnog poremećaja (litijum, antipsihotici i benzodijazepini)<sup>[67]</sup>. Druga randomizovana studija je poredila efekte augmentacije magnezijumovim oksidom sa placeboom kod pacijenata lečenih verapamilom. Kod pacijenta koji su dobijali magnezijumov oksid došlo je do skoka nivoa serumskog magnezijuma i do značajne redukcije maničnih simptoma u odnosu na placebo<sup>[68]</sup>. Studija koja je koristila magnezijum kao monoterapiju našla je da je magnezijum doveo do smanjenja maničnih simptoma kod pacijentima sa brzim izmena afektivnih epizoda<sup>[69]</sup>. Nekoliko studija je ispitivalo uticaj litijuma na nivo magnezijuma u serumu i u

eritrocitima. Nelson je našao povećanje nivoa serumskog magneziju kod pacijenata tretiranih litijumom u poređenju sa kontrolom<sup>[70]</sup>.

## Diskusija

Pitanje efikasnosti suplemenata u terapiji BP ostaje i dalje kompleksno i bez jasnog odgovora, uprkos brojnim istraživanjima. Analiza o preporukama za kliničku upotrebu suplemenata iz 2021. godine koja je uzela u obzir dve metaanalize iz 2020. i 2019. godine kao i više dobro dizajniranih studija (randomizovane kontrolisane kliničke studije) našla je da za sad postoji samo preporuka za upotrebu omega-3 masnih kiselina u tretmanu depresivnih simptoma BP, uz prihvatljiv, ali ne naročito jak nivo dokaza, dok upotreba NAC nije preporučena, a ostali suplementi nisu ni uzeti u razmatranje. Sve je više dokaza koji govore u prilog postojanja hroničnog inflamatornog stanjaniskog intenziteta kod pacijenata sa BP. Smatra se da je ovo stanje uključeno u patofiziološke puteve BP, kao i da je u osnovi progresije bolesti i razvoja komorbiditeta pa se očekuje da bi primena suplemenata sa antiinflamatornim karakteristikama mogla biti od koristi<sup>[71,72]</sup>. Omega-3 masne kiseline nisu preporučene za upotrebu u lečenju maničnih epizoda. Treba imati na umu da je ova analiza isključila sve studije koje nisu dizajnirane kao randomizovane kontrolisane studije, izolova-

ne randomizovane kliničke studije kao i da su neke meta-analize na osnovu kojih su preporuke zasnovane rađene na loše dizajniranim studijama sa velikom heterogenošću<sup>[73]</sup>. Studije koje su ispitivale uticaj vitamina D uglavnom nisu potvrdile značajan uticaj vitamina D na simptome BP u dovoljnoj meri da bi njegova primena bila preporučena u kliničkoj praksi, međutim neki autori preporučuju primenu vitamina D kod dece sa psihijatrijskim poremećajima uključujući i depresivnu fazu BP<sup>[56,57]</sup>. Povišen oksidativni stres je usko povezan sa procesom inflamacije, a pokazano je da igra veliku ulogu u neuroprogresiji BP. Naime sve je više dokaza koji govore u prilog povećanog nivoa reaktivnih oblika kiseonika (reactive oxygen species-ROS) i smanjene antioksidativne odbrane u BP, koji zajedno utiču na broj epizoda. Takođe, slično kao kod inflamacije, nivo oksidativnog stresa je u korelaciji sa stadijumom bolesti<sup>[74]</sup>, pa se inicijalno mnogo očekivalo i od studija koje su ispitivale delovanje antioksidanata u kliničkoj praksi. N-acetilcistein je pokazao mešovite rezultate u atenuaciji depresivnih simptoma dok je samo jedna izolovana studija pokazala njegovu korisnost u atenuaciji maničnih simptoma. Potencijalni problem Berkove studije sa NAC i pratećih studija je nedovoljno vreme praćenja, jer je NAC pokazao pozitivne efekte pošto je studija bila završena. Slična paralela se nalazi i u studiji koja je ispitivala delovanje NAC na shizofre-

niju<sup>[31]</sup>. Takođe, ostaje pitanje adekvatne doze NAC kako bi se postigli potencijalni klinički efekti kao i potrebe da se neke studije ponove sa većim brojem ispitanika. Preporuke u kliničkoj primeni NAC za psihijatrijske poremećaje uopšte nisu jednoznačne, ali on ostaje jedan od suplemenata koji obećava<sup>[35]</sup>. Koenzim Q je takodje pokazao obećavajuće rezultate u smanjenju depresivnih simptoma, ali je i u slučaju ovog suplementa potrebna replikacija rezultata u studijama sa većim brojem ispitanika<sup>[18,31,75]</sup>. Odnos nivoa folata i BP ostaje nejasan. Mada su vrednosti folata smanjene kod osoba sa BP u odnosu na zdrave kontrole, nije dokazan uzrok takvog smanjenja i pored nekoliko mogućih pretpostavki. Folati ostaju kao potencijalno koristan suplement kod starijih osoba sa BP koje uzimaju litijum. Jedna meta-analiza, zasnovana na dve studije je pokazala da su folati efikasni u terapiji akutne faze manije, ali ne i u akutnoj fazi depresije u BP<sup>[18,43,48]</sup>. Većina studija sa vitaminom C nije našla potvrdu njegove efikasnosti u poređenju sa placebo, a one koje jesu su patile od upitnog dizajna i malog broja ispitanika<sup>[50]</sup>. Svakako, adekvatna procena stanja pacijenta, analiza dostupnih laboratorijskih parametara i pažljiva i ciljana upotreba antiinflamatornih i antioksidantnih suplemenata mogla bi biti od koristi u perspektivi, posebno u ranim fazama poremećaja u cilju prevencije neuroprogresije, a u kasnijim fazama u cilju smanjenja rezidualnih

simptoma i povećanja odgovora na terapiju. Jedna negativna i dve skorašnje pozitivne studije su pokazale da suplementi iz grupe probiotika imaju povoljno dejstvo na depresivne simptome u BP, a pokazana je i povezanost crevne mikroflore sa BP, što otvara mogućnosti za nova i dalja istraživanja<sup>[31,58]</sup>. Broj dobro dizajniranih studija koji su ispitivali uticaj inozitola je mali (dve studije) i obe su našle da se inozitol statistički ne razlikuje značajno od placebo<sup>[31,75]</sup>. Uopšteno govoreći, za većinu suplemenata ono što limitira donošenje jasnijeg zaključka o efikasnosti datog suplementa u lečenju BP su mali broj studija, posebno randomizovanih kontrolisanih studija sa duplo slepom probom, mali broj ispitanika, metodološki izazovi, korišćenje različitih standarda za procenu efekta suplemenata, kao i korišćenje suplemenata u kombinaciji sa drugim suplementima ili terapijom što otežava interpretaciju rezultata. Često, zbog malog broja odgovarajućih studija i velike heterogenosti studija, nije ni moguće sprovesti adekvatnu meta-analizu<sup>[14,31]</sup>.

## Zaključak

Omega-3 masne kiseline, probiotici, koenzim Q i potencijalno NAC pokazuju najveću upotrebnu vrednost u lečenju BP. Relativno mali broj studija bavio se suplementima u BP u odnosu na druge psihijatrijske bolesti, a često je i BP razmatran zajedno sa drugim psihija-

trijskim bolestima što dodatno otežava generalizaciju zaključka o efikasnosti suplemenata. Za formiranje kliničkih smernica kojebi uključile precizniju i širu primenu suplemenata svakako je potreban veći broj dobro dizajniranih studija. Studijama koje bi uključile više ispitanika, jasnije kriterijume selekcije ispitanika, precizniji dizajn studija (gde prednost treba da imaju randomizovane kontrolisane studije), precizniji način evaluacije kliničkog efekta primenjenih suplemenata postiglo bi se jasnije utvrđivanje mesta primene suplemenata u lečenju BP. Pored toga, boljem razumevanju uloge suplemenata kao adjuvantne terapije bi sasvim sigurno doprinelo i bolje razumevanje njihove uloge u patogenezi BP. Uzimajući u obzir hipotezu o neuroprogresiji, model stadijuma razvoja bi mogao uticati na razvoj novih terapijskih algoritama, adaptiranih na "molekularne potrebe" svakog pacijenta. Vrlo je važno naglasiti da bi ovakva, blagovremena terapija mogla usporiti napredovanje bolesti kroz stadijume vodeći se time da se oslabe neurodegenerativni, a ojačaju neurotrofni/neuroprotektivni elementi uz upotrebu svih dostupnih načina, uključujući i primenu suplemenata tamo gde je to opravdano. Potrebno je redovno kontrolisati nivoe suplementiranih supstanci u serumu, te ih ne davati kada za to nema indikacije. Prilikom ordiniranja suplemenata potrebno je voditi se opštim farmakoterapijskim principima. Suplementepri-



meniti u dovoljno velikoj dozi, dovoljno dug vremenski period, voditi računa o interakcijama sa drugim lekovima uz poseban oprez prilikom ordiniranja specifičnim populacionim grupama (deca, trudnice, stariji pacijenti). Takođe posebno imati u vidu da u nekim slučajevima bezbedna nadoknada podrazumeva suplementacije više vitamina u isto vreme, ako što je slučaj sa vitaminom B12 i folnom kiselnom kako bi se izbegao potencijalni poremećaj metilacije (methyl-folate trap).

# THE USE OF SUPPLEMENTS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDERS

Novica Jeremic<sup>1</sup>  
Marta Gostiljac<sup>2</sup>  
Dragana Stojanovic<sup>2</sup>  
Milica Nešić<sup>1,2</sup>  
Sara Dodic<sup>1,2</sup>  
Emilija Eric<sup>2</sup>  
Bojana Dunjić Kostic<sup>1,2</sup>  
Marija Puric<sup>2</sup>  
Maja Pantović Stefanovic<sup>1,2</sup>

- 1 University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia
- 2 University Clinical Center of Serbia, Clinic for Psychiatry, Belgrade, Serbia

---

doi: 10.5937/engrami44-42748

Received on February 08, 2023

Accepted on September 22, 2023

Online October 05, 2023

---

## Abstract

In recent years, there has been increasing interest regarding the use of supplements as adjuvant therapy in treatment of various psychiatric disorders. Supplements are seen as a complement to traditional pharmacotherapeutic and psychotherapeutic approaches, providing a more personalized approach to treatment. There is a large body of research that has investigated their potential impact on various biological processes, such as neurogenesis, neuroprogression, oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction and

others. Although evidence of effectiveness of supplements in treating psychiatric disorders is still evolving, there is a growing number of scientific studies that support their potential benefits. The integrative modern therapeutic approach increasingly includes the use of supplements as adjuvant therapy, considering the complexity of clinical presentation of disorder. This article will present the interest in the use of supplements in the treatment of bipolar disorder, as well as potential benefits. Evidence (or lack thereof) regarding the most significant and most researched supplements will also be provided, along with the perspective and role of supplements in bipolar disorder.

**Keywords:** bipolar disorder, supplements, staging, neuroprogression.

## LITERATURE / LITERATURA

1. Ivković M, Pantović Stefanović M, Nešić M, Dodić S, Dunjić-Kostić B. Poremećaji raspoloženja. In: Latas M, Ivković M, Janjić V, editors. Psihopatologija u okvirima MKB-11. CEDUP; 2022. p.91-127.
2. World Health Organization, International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11), 2019/2021
3. Pantović Stefanović M, Dunjić-Kostić B, Velimirović M, Nikolić T, Lačković M, Damjanović A, Petronijević N, Ivković M. Shizoafektivni kontinuum-stari koncept u novom svetlu. 44th Educational Symposia of the Clinic for Psychiatry Clinical Center of Serbia, Beograd, Srbija, Engrami 2017; 39(1): S14,p30
4. Drancourt N, Etain B, Lajnef M, Henry C, Raust A, et al. (2013) Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand* 127: 136–144. doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x PMID: 22901015
5. Boland R, Verduin M, Ruiz P, editors. Kaplan & Sadock's Synopsi of Psychiatry 12ed. Philadelphia (USA): Walter Clowers; 2021.
6. Ivković M, Pantović Stefanović M. Farmakološki tretman bipolarnog afektivnog poremećaja. In: Latas M, Ivković M, Janjić V, editors. Farmakoterapija u psihijatriji, Farmakoterapija u psihijatriji, Beograd: CEDUP; 2019. p. 133-48.
7. Maric NP, Jovicic MJ, Mihaljevic M, Miljevic C. Improving Current Treatments for Schizophrenia. *Drug Dev Res.* 2016; 77(7):357-367.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. Arlington: American

- Psychiatric Publishing; 2013.
9. Ivkovic M, Pantovic Stefanovic M, Dunjic-Kostic B, Jurisic V, Lackovic M, Totic-Poznanovic S, Jovanovic AA, Damjanovic A. Predictive value of sICAM-1 and sVCAM-1 as biomarkers of affective temperaments in healthy young adults. *J Affect Disord* 2017; 207:47-52.
  10. Pantović-Stefanović M, Petronijević N, Dunjić-Kostić B, Velimirović M, Nikolić T, Jurišić V, Lačković M, Damjanović A, Totić-Poznanović S, Jovanović AA, Ivković M. sVCAM-1, sICAM-1, TNF- and IL-6 levels in bipolar disorder type I: Acute, longitudinal and therapeutic implications. *World J Biol Psychiatry* 2016; 14:1-11.
  11. Vidovic B, Milovanovic S, Djordjevic B, Kotur-Stevuljevic J, Stefanovic A, Miljkovic M, Spasic S, Stojanovic D, Pantovic M. Effect of alpha-lipoic acid on oxidative stress markers and oxidative defense in patients with schizophrenia. *Psychiatria Danubina* 2014; 26(3):205-2013.
  12. Pantovic Stefanovic M, Dunjic-Kostic B, Lackovic M, Damjanovic A, Jovanovic A, Totic-Poznanovic S, Ivkovic M. C-reactive protein levels are related to suicidality in euthymic patients with bipolar disorder. 24th European Congress of Psychiatry, Madrid, Spain; *European Psychiatry* 2016; 33S : S290–S643
  13. Food and Drug Administration. Questions and Answers on Dietary Supplements [Internet]. [Place unknown]: FDA; 2002 [updated 2022 Oct 26 cited 2022 Nov 16] Available from: <https://www.fda.gov/food/information-consumers-using-dietary-supplements/questions-and-answers-dietary-supplements>
  14. Fusar-Poli L, Surace T, Vanella A, Meo V, Patania F, Furnari R, et al. The effect of adjunctive nutraceuticals in bipolar disorder: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2019; 252: 334-349
  15. Sylvia LG, Peters AT, Deckerbasch T, Nierenberg AA. Nutrient-based therapies for bipolar disorder: A systematic review. *Psychother Psychosom* 2013; 82:10-19.
  16. Kemp DE. Managing the side effects associated with commonly used treatments for bipolar depression. *J Affect Disord* 2014; 169 Suppl 1: S34-44.
  17. Fung VC, Overhage LN, Sylvia LG, Reilly-Harrington NA, Kamali M, Gao K et al. Complex polypharmacy in bipolar disorder: side effect burden, adherence, and response predictors. *J Affect Disord*. 2019; 257: 17–22.
  18. Olagunju AT, Morgan JA, Aftab A, Gatchel JR, Chen P, Dols A, et al. A review of the evidence base for nutrition and nutritional supplements in older adults with bipolar disorder: A report from the OABD task force. *J Frailty Aging* 2021; 10(3): 241–246.
  19. Ashton MM, Berk M, Ng CH, Hopwood M, Kavanagh B, Williams LJ, et al. Nutraceuticals and nutritional supplements for the treatment of bipolar disorder: protocol for systematic review. *BMJ Open* 2019; 9:e025640. [5p.]
  20. Beyer JL, Payne ME. Nutrition and bipolar depression. *Psychiatr Clin N Am* 2016; 39: 75-86.
  21. Adzic M, Brkic Z, Mitic M, Francija E, Jovicic MJ, Radulovic J, Maric NP. Therapeutic Strategies for Treatment of Inflammation-related Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2018; 16(2):176-209. inflamacija u depresiji
  22. Jovicic M, Maric NP, Soldatovic I, Lukic I, Andric S, Mihaljevic M, Pavlovic Z, Mitic M, Adzic M. The role of glucocorticoid receptor phosphorylation in the model

- of negative affective states. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16(5):301-11
23. Jovicic MJ, Lukic I, Radojcic M, Adzic M, Maric NP. Modulation of c-Jun N-terminal kinase signaling and specific glucocorticoid receptor phosphorylation in the treatment of major depression. *Med Hypotheses*. 2015;85(3):291-4.
  24. Lukic I, Mitic M, Soldatovic I, Jovicic M, Maric N, Radulovic J, Adzic M. Accumulation of cytoplasmic glucocorticoid receptor is related to elevation of FKBP5 in lymphocytes of depressed patients. *J Mol Neurosci*. 2015;55(4):951-8.
  25. Pavlović MD. *Ortomolekularna neurologija i psihijatrija*. Beograd: Orionart; 2019.
  26. Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, Morales M, Fitó M, Escoda R, Serrano-Martínez M, Salas-Salvadó J, Benages N, Casas R, Lamuela-Raventós RM, Masanes F, Ros E, Estruch R. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):248-56.
  27. Hoepner CT, McIntyre RS, Papakostas GI. Impact of supplementation and nutritional interventions on pathogenic processes of mood disorders: A review of the evidence. *Nutrients* 2021; 13:767. [26p.]
  28. Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyleicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006;188:46-50.
  29. Keck PE Jr, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006;60(9):1020-22
  30. Chiu CC, Huang SY, Chen CC, Su KP. Omega-3 fatty acids are more beneficial in the depressive phase than in the manic phase in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66(12):1613-4.
  31. Ashton MM, Kavanagh BE, Marx W, Berk M, Sarris J, Ng CH, et al. A Systematic Review of Nutraceuticals for the Treatment of Bipolar Disorder. *Can J Psychiatry* 2020; 66(3): 262 – 73.
  32. Kishi T, Sakuma K, Okuya M, Ikeda M, Iwata N. Omega-3 fatty acids for treating residual depressive symptoms in adult patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2021; 23:730-1.
  33. Cereda G, Enrico P, Ciappolino V, Delvecchio G, Brambilla P. The role of vitamin D in bipolar disorder: epidemiology and influence on disease activity. *J Affect Disord* 2021; 278:209-17.
  34. Pavlović MD. *Vitamin B12, Vitamin D i homocistein*. Beograd: Orionart; 2018.
  35. Sikoglu EM, Navarro AA, Starr D, Dvir Y, Nwosu BU, Czernia SM, et al. Vitamin D3 supplemental treatment for mania in youth with bipolar spectrum disorders. *J Child Adolesc. Psychopharmacol*. 2015; 25:415–24.
  36. Marsh WK, Penny JL, Rothschild AJ. Vitamin D supplementation in bipolar depression: a double blind placebo controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2017; 95:48-53.
  37. Smaga I, Frankowska M, Filip M. N-acetylcysteine as a new prominent approach for treating psychiatric disorders. *Br J Pharmacol* 2021; 178: 2569– 94
  38. Berk M, Dean O, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes BS, et al. The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression:

- An open label trial. *J Aff Disord* 2011; 135(1-3):389-94.
39. Ellegaard PK, Licht RW, Nielsen RE, Dean OM, Berk M, Poulsen HE, et al. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in acute bipolar depression: A randomized placebo-controlled study. *J Aff Disord* 2019; 245:1043-51.
  40. Berk M, Turner A, Malhi GS., Ng CH., Cotton SM, Dodd S, et al. A randomised controlled trial of a mitochondrial therapeutic target for bipolar depression: Mitochondrial agents, N-acetylcysteine, and placebo. *BMC Med* 2019; 17(1):18. [11p.]
  41. Andrade C. N-Acetylcysteine Augmentation for Patients With Major Depressive Disorder and Bipolar Depression. *J Clin Psychiatry* 2021; 82(1):21f13891 [3p.]
  42. Menegas S, Dal-Pont GC, Cararo JH, Varela, Aguiar-Geraldo JM, Possamai-Della T, et al. Efficacy of folic acid as an adjunct to lithium therapy on manic-like behaviors, oxidative stress and inflammatory parameters in an animal model of mania. *Metab Brain Dis* 2019; 35:413-25.
  43. Lam NS, Long XX, Li X, Saad M, Lim F, Doery JC, et al. Potential use of folate and its derivatives in treating psychiatric disorders: A systematic review. *Biomed Pharmacother* 2021; 146:112541. [18p.]
  44. Fryar-Williams S. Fundamental Role of Methylene tetrahydrofolate Reductase 677 C T Genotype and Flavin Compounds in Biochemical Phenotypes for Schizophrenia and Schizoaffective Psychosis. *Front Psychiatry*. 2016; 7:172
  45. Herbert V, Zalusky R. Inter-relation of vitamin B12 and folic acid metabolism: folic acid clearance studies. *J Clin Invest* 1962; 41: 1263-76.
  46. Khosravi M, Sotoudeh G, Amini M, Raisi F, Mansoori A, Hosseinzadeh M. The relationship between dietary patterns and depression mediated by serum levels of Folate and vitamin B12. *BMC Psychiatry*. 2020; 20(1):63.
  47. Hsieh YC, Chou LS, Lin CH, Wu HC, Li DJ, Tseng PT. Serum folate level in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2019; 19:305. [9p.]
  48. Zheng W, Li W, Qi H, Xiao L, Sim K, Ungvari GS, et al. Adjunctive folate for major mental disorders: A systematic review. *J Affect Disord* 2020; 267:123-30.
  49. Robinson S, Miller J. J, L-Methylfolate: Augmenting Agent May Contribute to Agitation and Mania. *Psychiatric Times* 2020; 34(3): 13-14
  50. Moretti M, Fraga DB, Rodrigues AL. Ascorbic acid to manage psychiatric disorders. *CNS Drugs* 2017; 31: 571-83.
  51. Williams NT, Probiotics. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67:449-58.
  52. Manoharan N, Jayamurali D, Parasuraman R, Govindarajulu SN. Brain Related Gut Peptides - A Review. *Protein Pept Lett*. 2022;29(12):1016-1030.
  53. Carlessi AS, Borba LA, Zugno AI, Quevedo J, Réus GZ. Gut microbiota-brain axis in depression: The role of neuroinflammation. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):222-235.
  54. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, Fagioli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 361-68.
  55. Halversona T, Alagiakrishnan K. Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders. *Ann Med*. 2020; 52: 423-43.
  56. Reininghaus EZ, Wetzlmair LC, Fellendorf FT, Platzer M, Queissner R, Birner A, et al. The impact of probiotic

- supplements on cognitive parameters in euthymic individuals with bipolar disorder: a pilot study. *Neuropsychobiology*. 2018; doi:10.1159/000492537[Epub ahead of print]
57. Dickerson F, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savageet C, et al. Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord* 2018; 20:614–21.
  58. Dinan TG, Cryan JF. Gut microbiota: a missing link in psychiatry. *World Psychiatry* 2020; 19:111-12.
  59. (Rude RK, Shils ME. Magnesium. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern nutrition in health and disease*, 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 223-247.
  60. Murck H: Magnesium and affective disorders. *Nutr Neurosci*, 2002, 5, 375–389.
  61. Murck H. Ketamine, magnesium and major depression – from pharmacology to pathophysiology and back. *J Psychiatr Res*. 2013; 47: 955-65.
  62. Danysz W, Zajackowski W, Parsons CG: Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands. *Behav Pharmacol*, 1995, 6, 455–474. // Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbert A, Prochiantz A: Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 1984, 307, 462–465.
  63. Cardoso CC, Lobato KR, Binfare RW, Ferreira PK, Rosa AO, Santos AR, Rodrigues AL: Evidence for the involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of magnesium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33, 235–242.
  64. Murck H: Magnesium and affective disorders. *Nutr Neurosci*, 2002, 5, 375–389.
  65. Ordak M., Muszynska E., Nasierowski T., Maj-Zurawska M., Bujalska-Zadrozny M. Level of magnesium in psychiatry - What is the cause of ambiguous results? *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2018; 51:136.
  66. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, Srivali N, Ungprasert P, Varothai N. et al. Hypomagnesaemia linked to depression: a systematic review and meta-analysis. *Intern. Med. J*. 2015; 45(4): 436–440.
  67. Ryszewska-Pokra´sniewicz, B.; Mach, A.; Skalski, M.; Januszko, P.; Wawrzyniak, Z.M.; Poleszak, E.; Nowak, G.; Pilc, A.; Radziwo ´n-Zaleska, M. Effects of Magnesium Supplementation on Unipolar Depression: A Placebo-Controlled Study and Review of the Importance of Dosing and Magnesium Status in the Therapeutic Response. *Nutrients* 2018, 10, 1014.
  68. Giannini AJ, Nakonecznie AM, Melemis SM, Ventresco J, Condon M: Magnesium oxide augmentation of verapamil maintenance therapy in mania. *Psychiatry Res* 2000; 93: 83–87.
  69. Chouinard G, Beauclair L, Geiser R, Etienne P: A pilot study of magnesium aspartate hydrochloride (magnesiocard) as a mood stabilizer for rapid cycling bipolar affective disorder patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990; 14:171–180.
  70. Nielsen, J: Magnesium-lithium studies 1. Serum and erythrocyte magnesium in patients with manic-states during lithium treatment. *Acta psychiat. scand.* 1964; 40, 1 90-1 96
  71. Berk, M.; Kapczinski, F.; Andrezza, A.C.; Dean, O.M.; Giorlando, F.; Maes, M.; Yücel,

- M.; Gama, C.S.; Dodd, S.; Dean, B.; et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011, 35, 804–817
72. Correll, C.U.; Ng-Mak, D.S.; Stafkey-Mailey, D.; Farrelly, E.; Rajagopalan, K.; Loebel, A. Cardiometabolic comorbidities, readmission, and costs in schizophrenia and bipolar disorder: A real-world analysis. *Ann. Gen. Psychiatry* 2017, 16, 9
73. Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, Marx W, Rucklidge JJ, McIntyre RS. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J Biol Psychiatry* 2022; 23(6): 424-55
74. Pfaffenseller, B.; Fries, G.R.; Wollenhaupt-Aguiar, B.; Colpo, G.D.; Stertz, L.; Panizzutti, B.; Magalhães, P.V.; Kapczinski, F. Neurotrophins, inflammation and oxidative stress as illness activity biomarkers in bipolar disorder. *Expert Rev. Neurother.* 2013, 13, 827–842.
75. Gabriel FC, Oliveira M, Martella BM, Berk M, Brietzke E, Jacka FN, et al. Nutrition and bipolar disorder: a systematic review. *Nutr Neurosci* 2022.

Marta Gostiljac,  
Univerzitetski klinički centar Srbije,  
Klinika za psihijatriju,  
Beograd, Srbija

[marta.gostiljac@gmail.com](mailto:marta.gostiljac@gmail.com)