

Enfermedades mentales y nutrición saludable. Nuevas alternativas para su tratamiento

Adrián García Salvador ¹ , Silvia Quintela Antolinez ², Igor Horrillo Furundarena ³, Silvia Aróstegui Uranga ⁴, Ainhoa Bilbao Sevillano ¹ , María Carmen Villaran Velasco ², J. Javier Meana Martínez ³, Felipe Goñi de Cerio ¹ .

¹ Área Biotecnología. Centro Tecnológico GAIKER. Basque Research and Technology Alliance (BRTA). Parque Tecnológico de Bizkaia. Zamudio, Bizkaia, España; ² Área Alimentación Saludable. División Salud. TECNALIA (BRTA). Parque Tecnológico de Álava. Miñano, Araba, España; ³ Departamento de Farmacología, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, CIBERSAM, Leioa, Bizkaia, España; ⁴ Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Donostia. Donostia, Gipuzkoa, España.

Resumen

Los denominados trastornos mentales comunes (trastornos depresivos y de ansiedad) son patologías muy frecuentes en la población y tienen un impacto notable en las personas afectadas. Se revisarán la prevalencia de estos trastornos, así como los tratamientos clásicos y otros más novedosos basados en la nutrición. La OMS estima que la depresión afecta al 4,4% de la población mundial y los trastornos de ansiedad al 3,6%. Los tratamientos clásicos para estos trastornos se han basado principalmente en la combinación de psicoterapia y el uso de antidepresivos y ansiolíticos. Sin embargo, los incómodos efectos secundarios que presentan estos fármacos reducen su adherencia, contribuyendo a la disminución de su eficacia y a la cronificación de la enfermedad. Tras el descubrimiento del eje intestino-microbiota-cerebro y la postulación de la comunicación bidireccional de la microbiota del tracto digestivo y del sistema nervioso central, los trabajos más recientes están centrando sus investigaciones en la influencia de la dieta sobre el estado anímico. De esta manera se han recabado evidencias científicas que promueven el uso de nutracéuticos de diferentes tipos como posibles coadyuvantes de las terapias farmacológicas para los trastornos mentales. Estos nutracéuticos están basados en probióticos de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Las últimas tendencias exploran el campo de los insectos como fuente de principios activos para la salud mental.

Aunque se necesitan más estudios en este campo, existen ya evidencias de que la nutracéutica podría ser una alternativa para el tratamiento de la depresión y la ansiedad.

Palabras clave: Dieta Saludable; trastornos mentales; Microbioma; Nutracéutica; Probióticos; Psicobióticos.

Healthy nutrition and mental disorders. New treatment alternatives

Summary

The so-called common mental disorders (depressive and anxiety disorders) are very common pathologies among the population and their impact is very striking on the affected people. The prevalence of these disorders will be reviewed, as well as the classic and other novel treatments based on nutrition. WHO estimates that depression affects 4.4% and anxiety disorders 3.6% of the world's population. Classic treatments are mainly based on the combination of psychotherapy and antidepressants and anxiolytics. However, the unpleasant side-effects of these drugs reduce patients' adherence, decreasing their efficacy and increasing the chronicity of the disease. Since the discovery of the brain-gut-microbiota axis and the bidirectional communication between gut microbiota and the central nervous system, most recent researches are focusing on the influence of the diet on the mood. In this way, scientific evidences have been collected promoting the use of nutraceuticals as possible adjuvants for the treatment of mental disorders. These kinds of nutraceuticals are based on *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* probiotics. The latest trends explore the field of insects as source of active ingredients for mental health. Although more studies are needed in this field, there are already clear evidences supporting nutraceuticals as an alternative treatment for depression and anxiety.

Key words: Diet, Healthy; Mental Disorders; Microbiome; Nutraceutical; Probiotics; Psychobiotics.

Correspondencia: Felipe Goñi de Cerio

Fecha envío: 03/01/2020

Introducción

Los trastornos mentales más comunes corresponden a dos categorías principales de diagnóstico: trastornos depresivos y trastornos de ansiedad. Estos trastornos son muy frecuentes en la población y su impacto en el estado de ánimo o los sentimientos de las personas afectadas es notable. Los síntomas varían en función de su gravedad (de leve a grave) y de su duración (de semanas a años) ¹.

Los tratamientos actuales contra la depresión y los trastornos de ansiedad se basan en una combinación de psicoterapia y fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos ², reservándose para casos más graves o resistentes otras alternativas como la terapia electroconvulsiva ³. Aunque existen diferentes grupos de antidepresivos, el mecanismo de acción común consiste en aumentar de una u otra manera los niveles de los neurotransmisores del grupo de las monoaminas (serotonina, noradrenalina y dopamina) en el cerebro ^{2,4}, siendo los inhibidores de la recaptación de la serotonina la primera elección por su baja toxicidad y su amplio rango terapéutico. Entre los ansiolíticos, en la actualidad se utilizan diversos fármacos de la familia de las benzodiazepinas que poseen, además, efectos sedantes e hipnóticos. Se postula que las benzodiazepinas actúan principalmente aumentando los niveles del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA) en la hendidura sináptica ^{5,6}.

A pesar de ser ampliamente prescritos, tanto los antidepresivos como los ansiolíticos presentan efectos secundarios muy desagradables para el paciente: náuseas, vómitos, nerviosismo, vértigos, falta de concentración, disfunción sexual, etc. ⁷. Reduciéndose tanto la eficacia como la

adherencia al tratamiento y aumentando la cronicidad y las recaídas de este tipo de patologías mentales ^{8,9}.

Por otra parte, existen cada vez más evidencias científicas que confirman que ciertos alimentos, así como algunos de sus compuestos, poseen efectos físicos y psicológicos beneficiosos. Expertos en nutrición coinciden en señalar que una dieta variada y equilibrada proporciona al ser humano los nutrientes necesarios para favorecer una buena salud y prevenir ciertas enfermedades crónicas como la depresión ^{10,11}. Así, por ejemplo, se ha observado que seguir una dieta mediterránea impacta de manera positiva sobre la composición de la microbiota intestinal y presenta efectos antidepresivos, reflejándose en que la población que sigue este tipo de dieta presenta tasas más bajas de depresión con respecto a poblaciones con otros tipos de dietas ¹². Para ello, conveniente incorporar en las comidas alimentos de los diferentes grupos de la Pirámide de la Alimentación Saludable establecida por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria ¹³.

El objetivo de este estudio será revisar la prevalencia actual de los trastornos mentales más comunes, así como las terapias empleadas para su tratamiento y la eficacia de estas. Además, se explicarán los mecanismos de comunicación del eje cerebro-intestino-microbiota, así como su relación con la teoría de la neuroinflamación como base de los trastornos mentales. Finalmente, se expondrán las últimas tendencias en tratamiento coadyuvante basadas en la nutrición saludable ¹⁴.

Trastornos mentales comunes

Las enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC) presentan una elevada prevalencia en los países occidentales, con

una elevada carga de discapacidad que tiende a cronificarse, repercutiendo en unos elevados costes directos e indirectos ¹⁵. Los datos más recientes para la Unión Europea indican que cada año un 38,2% de la población sufre al menos uno de los principales del SNC (incluyéndose enfermedades neurológicas, neurotraumáticas, psiquiátricas y trastornos adictivos). Esta prevalencia se ha ido incrementado desde 2005, cuando suponía un 27,4% ¹⁵.

Un trastorno mental, también llamado enfermedad mental o trastorno psiquiátrico, es una alteración de tipo emocional, cognitiva y/o del comportamiento, que afecta a procesos psicológicos básicos, como son la emoción, la motivación, la cognición, la percepción, etc. y que dificulta a la persona su adaptación al entorno cultural y social en que vive, creando formas de malestar subjetivo ¹⁶. Los trastornos mentales comunes se refieren a dos categorías principales de diagnóstico: trastornos depresivos y trastornos de ansiedad.

La depresión es un trastorno mental común, que puede ser de larga duración y también recurrente, y que afecta sustancialmente la capacidad de un individuo para funcionar en su vida diaria. Por otra parte, también pueden aparecer niveles subclínicos de síntomas depresivos en poblaciones sanas.

La OMS estima que la depresión afecta aproximadamente al 4,4% de la población mundial (322 millones de personas) y al 5,5% de la población española (2,4 millones de personas). Esta prevalencia continúa creciendo y se prevé que para el 2030 la depresión represente la primera causa de discapacidad en los países desarrollados ¹. Por otra parte, la depresión es una de las principales causas de suicidio, representando la causa de muerte para cerca de 800.000 personas anualmente ¹.

Los trastornos de ansiedad son un grupo de trastornos mentales caracterizados por sentimientos significativos de ansiedad y miedo. Aunque existen diferentes trastornos de ansiedad, según el tipo de síntomas y las circunstancias en las que aparecen, las personas a menudo presentan más de un trastorno de ansiedad de forma simultánea ¹⁷.

La proporción de la población mundial con trastornos de ansiedad en 2015 se estimó en un 3,6%. Al igual que en el caso de la depresión, los trastornos de ansiedad son más comunes entre las mujeres que entre los hombres (4,6% frente a 2,6%, a nivel global) ¹⁷.

En la Figura 1 puede observarse la prevalencia de la depresión y la ansiedad en los diferentes continentes y a nivel mundial.

Los costes económicos globales de los trastornos mentales se estiman en 2,5 billones US \$. Es importante destacar que los costes indirectos (1,7 billones US \$) son mucho más altos que los costes directos (0,8 billones US \$), lo que contrasta con otros grupos de enfermedades clave, como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Para la UE, los costes se estiman en 798 mil millones € y se espera que estos costes se dupliquen para 2030 ¹⁸. Dentro de los trastornos mentales en Europa, la depresión ocupa el primer lugar de la lista ^{19,20}, con un coste de 91.914 millones de euros ¹⁹.

El papel del estrés en los trastornos mentales

El estrés consiste en una reacción de activación rápida del organismo ante una demanda a la que debe dar respuesta. Por desgracia, el actual modelo de organización social, laboral y económico está convirtiendo la cronicidad del estrés en un problema muy común ²¹.

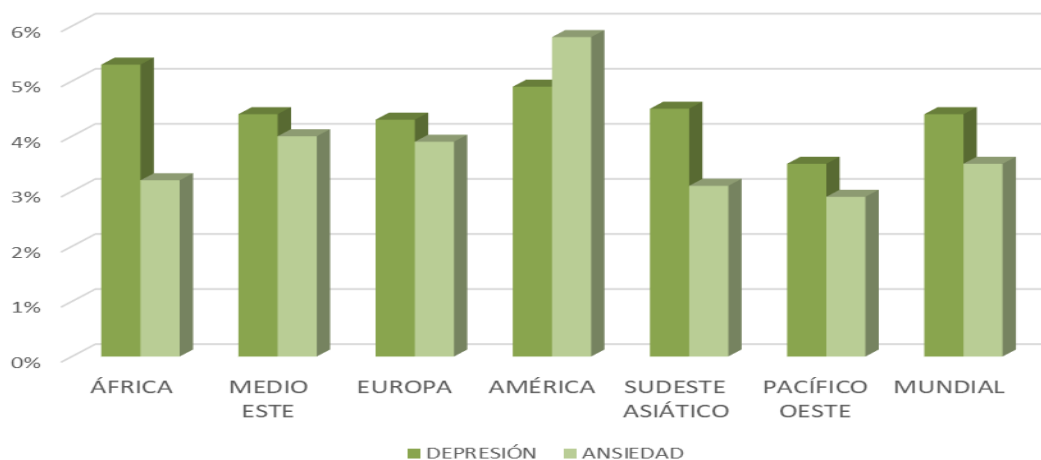


Figura 1. Prevalencia de los trastornos mentales comunes (% de la población) por regiones. Fuente: Who, 2017 ¹.

Más de la mitad (53,5%) de los españoles que sufren estrés de manera frecuente o crónica declara haber acabado desarrollando una enfermedad física o problemas emocionales como ansiedad o depresión. Por otra parte, el 41,7% de los encuestados declaran haber tomado algún producto o medicación para combatirlo: el 16,4% consume fármacos bajo prescripción médica, mientras que un 3,1% declara automedicarse. Además, el 23,0% toma infusiones, complementos alimenticios o productos similares sin seguimiento facultativo y un 6,4%, asesorado por su farmacéutico ²¹. En la Figura 2 quedan recogidos los principales métodos utilizados por la población para lidiar con el estrés.

Como se puede observar en la Figura 3, los principales factores causantes de estrés son el exceso de actividades, el cansancio o sueño y los problemas laborales. Dentro los problemas laborales las principales causas serían la sobrecarga de trabajo, las relaciones laborales y el temor de no estar a la altura de las expectativas (Figura 4).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

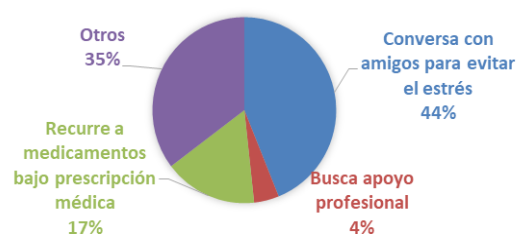


Figura 2. Principales métodos empleados por la población para lidiar con el estrés. Fuente: CinfSalud, 2017 ²¹.

Debido a su impacto y prevalencia generalizada y creciente, los trastornos mentales comunes son un problema de salud pública cada vez mayor. Además, los tratamientos farmacológicos actuales son ineficaces en aproximadamente la mitad de los pacientes y causan múltiples efectos adversos, suponiendo una baja tasa de adhesión al tratamiento ⁹. Así pues, es necesario el desarrollo de nuevas estrategias de prevención y tratamiento.

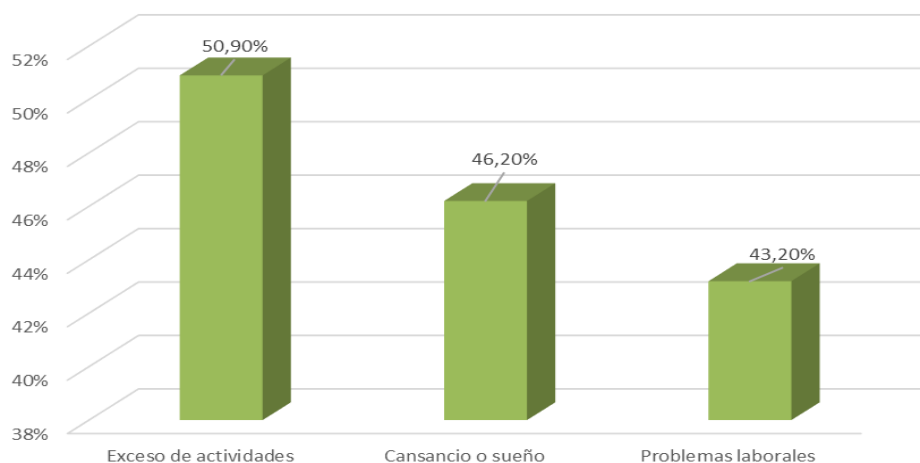


Figura 3. Principales causas de estrés en la población general. Fuente: CinfaSalud, 2017 ²¹.

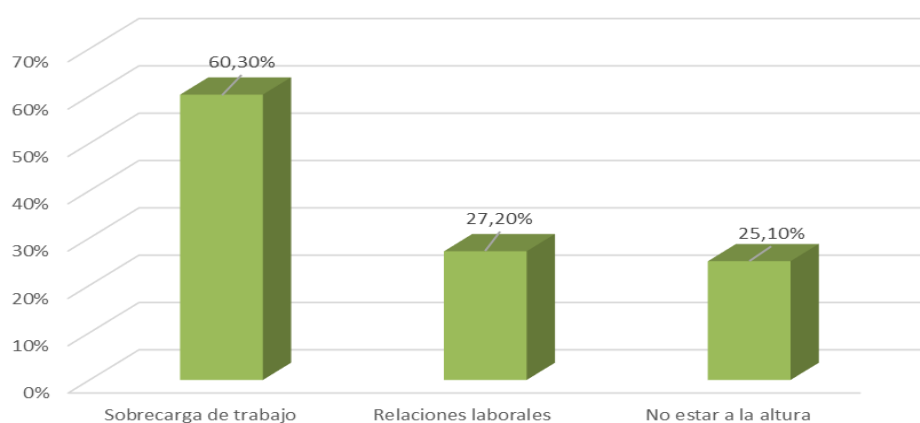


Figura 4. Principales factores estresantes en el ámbito laboral. Fuente: CinfaSauld, 2017 ²¹.

Tratamientos clásicos, eficacia y adherencia

Tradicionalmente la depresión y la ansiedad se han tratado con una combinación de psicoterapia, medicamentos antidepresivos y ansiolíticos, dependiendo de las diferentes modalidades y de la intensidad del episodio clínico. Existen diferentes grupos de fármacos englobados en el término antidepresivos: Antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y/o noradrenalina (ISRS, ISRN, IRSN), inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina y antagonistas de receptores de noradrenalina y/o serotonina ².

La eficacia de estos fármacos se explica en base a la hipótesis monoaminérgica de la depresión, según la cual la depresión es un trastorno neuroquímico que surge de la hipofunción de los sistemas cerebrales de monoaminas, incluidas las vías serotoninérgicas, noradrenérgicas y/o vías dopaminérgicas ^{2,4,22}. Así, todos estos fármacos actúan aumentando, mediante diferentes mecanismos de acción y de manera más o menos selectiva, los niveles de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina y dopamina en la hendidura sináptica ^{2,4,22}.

Más recientemente, se ha desarrollado un nuevo grupo de antidepresivos: los

antagonistas del receptor NMDA, cuya ventaja reside en la rapidez de su efecto sobre los síntomas de la depresión resistente y la duración de los efectos a largo plazo ²³.

Otros fármacos utilizados para paliar ciertos síntomas de la depresión y como tratamiento para la ansiedad son los conocidos como ansiolíticos, término que engloba fundamentalmente a las benzodiazepinas, los cuales tiene efectos sedativos e hipnóticos ²⁴ y actúan principalmente aumentando los niveles de la neurotransmisión inhibitoria basada en GABA ^{5,6}.

Dado que actualmente el grado de eficacia de estos fármacos es limitado ²⁵, la búsqueda de nuevas terapias que mejoren la eficacia del tratamiento actual tiene una gran relevancia.

Otro aspecto crítico de las terapias actuales es la baja adherencia que presentan los pacientes, conllevando consecuencias clínicas y económicas muy significativas. De hecho, tal y como se puede apreciar en la Figura 5, en España la depresión es la enfermedad que peor adherencia presenta al tratamiento, provocando una pérdida económica de 11 millones de euros ⁸. Como ya se ha comentado, la baja adherencia al tratamiento se atribuye principalmente a una pobre eficacia y a una elevada frecuencia de efectos adversos de los fármacos prescritos, lo que contribuye a hacer de la depresión una enfermedad resistente al tratamiento y con muchas recaídas ²⁶.

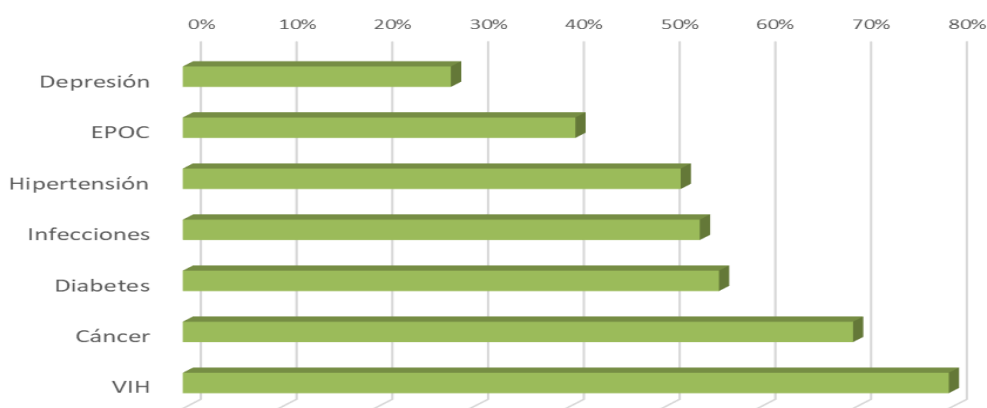


Figura 5. Adherencia al tratamiento de los pacientes por enfermedades. Fuente: SEFAC, 2016 ⁸

Nuevas perspectivas de los trastornos mentales:

Comunicación Eje microbiota-intestino-cerebro:

Las investigaciones actuales sugieren que la microbiota juega un papel importante en el desarrollo y la regulación de los sistemas inmunitario y nervioso central. Aunque la importancia funcional de la microbiota intestinal aún no se ha determinado

completamente ^{27,28}, diferentes estudios señalan que alteraciones en la microbiota intestinal (disbiosis intestinal) contribuyen al desarrollo de síntomas depresivos o de ansiedad ²⁹⁻³¹. De esta forma, queda en evidencia la existencia de una relación simbiótica intrincada e interrelacionada entre el huésped y la microbiota ³², a través de varias vías de señalización bidireccionales entre la microbiota intestinal y el SNC. Estas vías incluyen las vías endocrinas, inmunitarias

y neurales³³, y forman la base del llamado eje microbiota-intestino-cerebro (Figura 6). Este eje explicaría cómo la microbiota modula el sistema inmune, el sistema gastrointestinal y el SNC.

Estudios llevados a cabo en modelos animales han demostrado que la depresión afecta la estabilidad de la microbiota y sugieren que las bacterias intestinales podrían desempeñar un papel crucial en la inducción de la ansiedad y de la depresión^{34,35}. Así, se ha observado que cambios del microbioma se asocian a patrones de comportamientos diferentes, demostrándose en experimentos recientes que algunos comportamientos en ratones adultos dependían de la composición de sus respectivos microbiomas fecales³⁵.

Por otro lado, con el fin de estudiar los mecanismos neurobiológicos que subyacen en los trastornos depresivos se han desarrollado numerosos modelos animales.

Entre ellos, destaca el modelo de estrés moderado impredecible aplicado de forma crónica (CUMS). Este modelo animal, con el eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal desregulado, es el más utilizado y el más robusto, ya que muestra alteraciones comportamentales, neuronales y una sintomatología muy semejante a la descrita en pacientes depresivos³⁶. Además, este mismo modelo muestra una activación del sistema inmunológico innato junto con una alteración de la microbiota intestinal³⁷.

En este sentido, se han hallado numerosas evidencias, tanto en modelos animales como en pacientes con depresión, sobre la posible influencia de la microbiota intestinal en el trastorno depresivo mayor³⁸. Existen diversos mecanismos a través de los cuales la microbiota intestinal puede enviar señales al cerebro³⁹, tal y como se puede ver en la Figura 6 y se detalla a continuación:

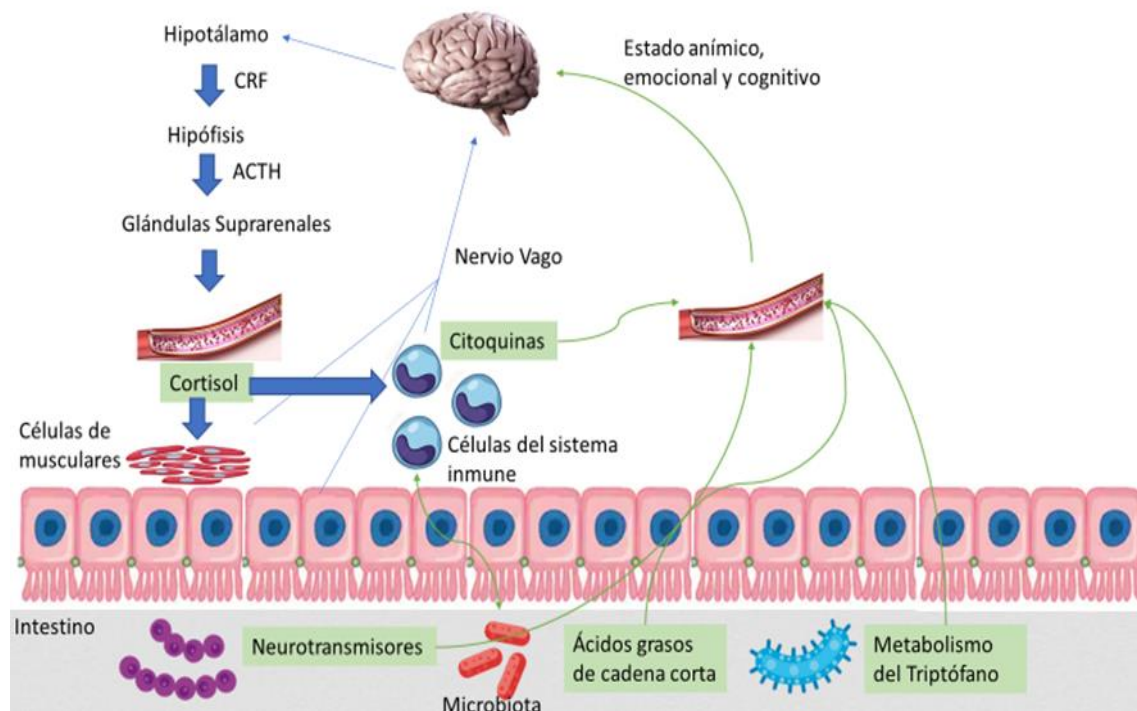


Figura 6. Vías de comunicación del eje microbiota-intestino-cerebro. Fuente: Modificado de Cryan y Dinan, 2012³⁹

a) Señalización inmunológica: citoquinas proinflamatorias

Bajo estrés, el cerebro puede influir en la composición de la microbiota intestinal ⁴⁰ a través del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), que regula la secreción de cortisol, afectando a la actividad de las células inmunitarias, tanto localmente en el intestino como sistémicamente. Cuando el organismo sufre una lesión, la primera reacción inmunológica se caracteriza por el enrojecimiento, el dolor y el calor. Estas respuestas se ven limitadas por la regulación neuronal del proceso inflamatorio, llevada a cabo por el eje HPA a través de la producción de catecolaminas ⁴¹. Sin embargo, trastornos como el estrés ⁴² pueden afectar dicho equilibrio, provocando enfermedades inflamatorias y aumentando el riesgo de aparición de patologías psiquiátricas. Además, el cortisol puede alterar la permeabilidad del intestino y la función de barrera, provocando así variaciones en la composición de la microbiota intestinal ⁴³.

A la inversa, la evidencia experimental también indica que la microbiota intestinal, probióticos e ingredientes no digeribles de la dieta (prebióticos) pueden alterar los niveles de citoquinas circulantes, afectando a varias funciones cerebrales ^{44,45}. Así, tanto la rama aferente del nervio vago ^{35,46} como la modulación del triptófano sistémico ⁴⁷, estarían implicados en la transmisión de señales de la microbiota intestinal al cerebro, pudiendo provocar tanto respuestas proinflamatorias como antiinflamatorias ⁴⁸.

La comorbilidad entre los trastornos depresivos y las enfermedades inflamatorias sugiere una conexión entre el sistema nervioso y el sistema inmunológico. De hecho, los pacientes con depresión muestran niveles elevados de citoquinas proinflamatorias plasmáticas asociadas a

síntomas depresivos. Los niveles de citoquinas, además, se pueden correlacionar con la respuesta clínica del tratamiento antidepresivo ⁴⁹. En base a estos y otros resultados, se ha postulado la teoría neuroinflamatoria de la depresión, según la cual el cerebro de los pacientes con depresión presentaría una actividad inflamatoria de baja intensidad ⁵⁰.

b) Metabolismo serotonina- triptófano

El triptófano es un aminoácido esencial y es el sustrato a partir del cual se sintetiza la serotonina. La puesta en marcha de una vía alternativa por parte de la microglía (vía de la kinurenina) puede suponer un déficit en los niveles de este neurotransmisor en el SNC, causando parte de la sintomatología depresiva. Este efecto, sumado a una disfunción de los astrocitos, provocaría una alteración homeostática del glutamato, debida a los mediadores inflamatorios. Como resultado, se da un descenso de la neurogénesis y una muerte neuronal, que afecta especialmente a áreas límbicas. El tratamiento antidepresivo, por el contrario, es capaz de revertir algunas de las alteraciones asociadas a estos mecanismos ⁵⁰.

c) Señalización enteroendocrina

Los terminales neuronales sensoriales, como el nervio vago, pueden ser activados por los péptidos del intestino liberados por las células enteroendocrinas (CEE), como el péptido YY, el neuropéptido Y (NPY), la colecistoquinina, el péptido-1 y -2 similar al glucagón y la sustancia P ^{28,51}. Estos neuropéptidos presumiblemente se difunden a través de la lámina propia, que está constituida por una variedad de células inmunitarias, de camino al torrente sanguíneo. Sin embargo, recientemente se ha revelado una posible vía de señalización paracrina directa entre las CEE y las neuronas que inervan el intestino delgado y el colon ⁵².

Igualmente, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), producidos por la digestión de la microbiota de los polisacáridos no digeribles, señalizan terminales nerviosos entéricos y células neuroendocrinas con sus correspondientes efectos hormonales y metabólicos. Además, tienen efectos inmunomoduladores y estabilizadores de la barrera hematoencefálica. Más concretamente, se han descrito AGCC específicos que controlan la liberación de los péptidos gastrointestinales leptina y ghrelina⁵³. Ambos neuropéptidos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y controlan numerosas funciones relacionadas con la homeostasis energética, la regulación del tejido graso, el hambre o el sueño. Los trabajos realizados en animales demuestran que el estrés también actúa como factor regulador de los niveles de estos compuestos, y además podrían modificar el efecto provocado por fármacos antidepresivos a través de la modulación del sistema serotoninérgico. Alteraciones en los niveles de ambos neuropéptidos podrían explicar parte de la sintomatología depresiva, tales como trastornos del sueño, ansiedad o trastornos del apetito⁵³.

d) Vías neuronales

Mientras que la comunicación hipotalámica con el intestino a través del eje HPA es un componente significativo, la hipótesis de la comunicación bidireccional del eje intestino-cerebro se basa en la capacidad del intestino de enviar señales de vuelta al cerebro^{14,39,54}. El nervio vago es la principal vía de señalización a través del sistema nervioso vegetativo. Este nervio actúa transmitiendo señales desde el cerebro a las vísceras, principalmente cuando el sistema nervioso parasimpático se activa, estimulando las funciones del descanso y la digestión. Sin embargo, aproximadamente el 80% de las

fibras del nervio vago son aferentes y transmiten información sensorial desde los órganos, incluyendo el tracto digestivo, al cerebro para su integración y generación de respuestas apropiadas para mantener la homeostasis^{55,56}.

A través de estas vías de comunicación, el eje microbiota-intestino-cerebro participa en los procesos fisiológicos centrales, como la neurotransmisión, la neurogénesis, la neuroinflamación y la señalización neuroendocrina, procesos implicados en las respuestas relacionadas con el estrés. La desregulación de la microbiota intestinal conduce posteriormente a alteraciones en todos estos procesos centrales y pudiendo contribuir al desarrollo de trastornos relacionados con el estrés.

En la Tabla 1 se resumen las principales vías de comunicación del eje microbiota-intestino-cerebro y los distintos mecanismos por los que actúa la microbiota.

En definitiva, un enfoque sobre la comunicación del eje microbiota-intestino-cerebro es de especial interés y relevancia para el desarrollo de nuevas terapias contra los trastornos mentales.

Relación de la dieta con la depresión:

Los neurotransmisores son sustancias químicas que se sintetizan a partir de sustancias de nuestra dieta. Desde el punto de vista de la salud mental, los principales neurotransmisores son los de la familia de las monoaminas (serotonina, dopamina, noradrenalina), la acetilcolina y los de la familia de los aminoácidos (GABA y glutamato). Las bacterias que colonizan el intestino pueden generar una serie de neurotransmisores que, aunque no llegan al cerebro, podrían actuar de forma indirecta sobre los neurotransmisores cerebrales⁵⁷.

Tabla 1. Mecanismos de alteración del SNC por la microbiota intestinal.

Vía comunicación intestino-cerebro	Mecanismo	Explicación
Vía Inmunológica	Alteración de la permeabilidad intestinal	Ciertas infecciones o factores estresantes pueden alterar la barrera intestinal. Esto está presente no sólo en enfermedades gastrointestinales, sino también en psiquiátricas (depresión o síndrome de fatiga crónica). Según algunos estudios, la administración de probióticos como <i>L. salivarius</i> , <i>L. farciminis</i> o <i>B. fragilis</i> puede revertir esta permeabilidad alterada.
	Alteración de la composición de la microbiota	La alteración de la microbiota puede regular la función de la barrera intestinal, reducir la inflamación o estimular la respuesta inmune.
	Activación inmunológica	La microbiota ejerce efectos directos en el sistema inmune, que a su vez está relacionado también de forma bidireccional con el SNC, por ejemplo, en la producción de enzimas proinflamatorias que afectan directamente a la barrera cerebral.
Vías neuronales	Señalización neural	El nervio vago regula distintas funciones vitales y la microbiota puede inducir señales por vía vagal al SNC.
	Metabolitos bacterianos	Los metabolitos bacterianos pueden atravesar la barrera gastrointestinal e interactuar con las células neuronales estimulando el SNC.
Vía metabolismo serotonina-triptófano	Metabolismo del triptófano	La microbiota puede alterar la concentración de triptófano (precursor de serotonina) y desviar su metabolismo hacia kinureninas (vía metabólica alternativa y potencialmente neurotóxica).
Vía señalización enteroendocrina	Respuesta hormonal gastrointestinal	La microbiota puede estimular la producción de péptidos hormonales gastrointestinales.

Además, diferentes estudios reflejan que la dieta influye en la composición de la microbiota intestinal y que existe un vínculo claro entre determinados nutrientes y la salud del cerebro ^{12,58-61}.

Así, se ha demostrado que el consumo ácidos grasos poliinsaturados aumenta la proporción de bifidobacterias en el intestino, provocando un aumento de citoquinas antiinflamatorias que actuarían en la vía neuro-endocrina y que podrían aliviar los síntomas depresivos ¹². De la misma manera, se ha demostrado que el consumo de ácidos grasos omega-3 inhibe la secreción de citoquinas proinflamatorias ⁶¹.

Las vitaminas también están implicadas en la regulación del eje microbiota-intestino-cerebro ya que las vitaminas B6 y B12 participan en el metabolismo del triptófano y la vía de comunicación neuronal. De hecho, concentraciones insuficientes de vitaminas del grupo B se relacionan con la presencia de depresión ^{62,63}.

Así, el descubrimiento del papel de la microbiota intestinal y las interacciones cerebro-intestino abre nuevas perspectivas terapéuticas donde la alimentación puede jugar un rol importante como modulador ambiental y ganar consideración en la investigación actual de la psiquiatría biológica ⁶⁴.

La Nutraceutica en los trastornos mentales:

Existen diferentes estudios que reflejan que la ingesta de probióticos puede reducir los síntomas asociados a la ansiedad/estrés y depresión tanto en modelos animales ^{20,31,65-69}, como en humanos ⁷⁰⁻⁷⁶.

Así, la administración diaria de suplementos probióticos como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* tomados durante ocho semanas parecen aliviar la ansiedad en pacientes que sufren fatiga crónica y mejorar el estado anímico en pacientes con depresión ^{74,75}. Además, sujetos sanos que tomaron probióticos durante un mes mostraron una

disminución en la somatización de la ira, hostilidad, ansiedad y depresión ⁷⁶.

Sin embargo, no todos los estudios muestran los mismos resultados. Puesto que también existen diferentes estudios clínicos que no encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados con probiótico o los tratados con placebo ^{77,78}. Esto puede ser explicado, al menos en parte, porque los diferentes trabajos utilizan diferentes criterios de inclusión y exclusión para la selección de sujetos en sus experimentos (sujetos sanos versus pacientes con enfermedades psiquiátricas u otras entidades médicas), a la utilización de diferentes probióticos y a las diferentes cantidades de probióticos administradas.

En las tablas 2 y 3 se resumen algunos de los ensayos realizados en animales y humanos respectivamente sobre la ingesta de probióticos y sus efectos sobre la ansiedad, el estrés y la depresión.

A pesar de todo, el mecanismo responsable de estos efectos no está del todo claro, pero se ha planteado la hipótesis de que puede estar relacionado con una reducción de los

efectos de las citoquinas proinflamatorias y la modificación del estado nutricional a través de los efectos directos sobre las vitaminas B, los ácidos grasos omega-3 y minerales ⁶⁵.

Producción de nutraceuticos

La *International Society for Nutritional Psychiatry Research* reconoció en 2015, que además de la modificación de la dieta, la prescripción de nutraceuticos presenta el potencial para poder dar soporte al tratamiento de enfermedades mentales tanto a nivel individual como poblacional ⁵⁹.

El mercado de nutraceuticos está en auge, necesitando cada vez más compuestos activos de origen natural para poder cubrir la demanda del mercado actual. Las principales fuentes naturales actuales de compuestos activos proceden de fuentes vegetales. Aunque actualmente los insectos presentan un gran potencial para obtener de ellos compuestos activos que puedan ser empleados en el sector de la alimentación, debido a que son verdaderos concentradores de compuestos activos en su organismo, aún no existe en el mercado ningún nutraceutico obtenido a partir de insectos.

Tabla 2. Ensayos del efecto antidepresivo de probióticos en modelos murinos.

Probiótico	Procedimiento	Evidencias clínicas	Referencia
<i>Bifidobacterium breve</i> 1205	Suplementación diaria durante 6 semanas a ratones BALB	Disminuye la ansiedad en la prueba de laberinto más elevado	Savignac et al. 2014 ⁶⁶
<i>Lactobacillus helveticus</i> NS8	Suplementación a ratas adultas Sprague-Dawley durante periodo de estrés (probiótico y antidepresivo citalopram)	Mejora los síntomas de ansiedad, depresión y disfunción cognitiva, con efecto similar o mejor que el antidepresivo citalopram	Liang et al. 2015 ⁶⁷
<i>Bifidobacterium longum</i> 1714	Suplementación diaria durante 6 semanas a ratones BALB	Induce al comportamiento antidepresivo en la prueba de suspensión de la cola	Savignac et al. 2014 ⁶⁶
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. bulgaricus</i>	Suplementación a ratones BALB durante 2 semanas con probióticos y antidepresivo citalopram	Induce al comportamiento antidepresivo en la prueba de suspensión de cola, efecto similar al antidepresivo citalopram	Abdrabou et al. 2018 ⁶⁸
Commercial probiotic formulation Ecologic® Barrier and Ecologic® Barrier + <i>B. breve</i> W25, <i>B. longum</i> W108, <i>L. helveticus</i> W74, <i>L. rhamnosus</i> W71	Suplementación durante 9 semanas a ratas adultas FSL y FRL	Resultados similares con ambos productos. Se reduce la ansiedad en la prueba de laberinto más elevado. Sin embargo, no se reducen los efectos sobre la cognición, locomoción o el comportamiento depresivo.	Tillmann 2019 ⁶⁹

Tabla 3. Ensayos clínicos del efecto antidepresivo de probióticos en humanos.

Probiótico	Procedimiento	Evidencias clínicas	Referencia
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> JB-1	Suplementación durante 8 semanas en 29 (varones) voluntarios sanos	Ningún efecto general en el estado de ánimo, la ansiedad, el estrés o la calidad del sueño y en la respuesta del eje hipotalámico, pituitario y adrenal (HPA)	Kelly et al. 2017 ⁷⁷
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001	Suplementación durante, al menos, 6 meses en 423 mujeres embarazadas (212 tratamiento con probiótico y 211 placebo) con riesgo de depresión postparto.	Disminución de las puntuaciones totales en los cuestionarios EPDS y STAI6 para la depresión postnatal y la ansiedad	Slykerman et al. 2017 ⁷⁰
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Suplementación durante 8 semanas en 20 (17 mujeres, 3 hombres) pacientes con Trastorno Depresivo Recurrente y 20 (17 mujeres, 3 hombres) pacientes placebo	Disminución de las puntuaciones totales en el Cuestionario de Depresión de Beck	Akkasheh et al. 2016 ⁷¹
Combinación de probióticos con magnesio	Suplementación durante 8 semanas en 12 pacientes con tratamiento para el trastorno depresivo recurrente	Mejora significativa de las puntuaciones de depresión y calidad de vida a las 8 semanas. Sin embargo, a las 16 semanas de cese de suplementación se regresa a la situación inicial	Bambling et al. 2017 ⁷²
<i>Lactobacillus helveticus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i>	Suplementación durante 8 semanas en 79 pacientes con bajo estado de ánimo (40 tratamiento con probiótico y 39 placebo)	Ningún efecto en el estado de ánimo, los marcadores antiinflamatorios ni los niveles de vitamina D	Rominj et al. 2017 ⁷⁸
Probióticos (<i>Lactobacillus helveticus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i>), prebiótico (galactooligosacárido)	Suplementación durante 8 semanas a 110 pacientes (78 mujeres y 32 hombres) con trastorno depresivo recurrente	Los probióticos disminuye significativamente la depresión, sin embargo, no es así en los grupos del placebo y prebióticos	Kazemi et al. 2018 ⁷³

Algunos insectos presentan una buena cantidad de proteínas, grasa, vitaminas y aminoácidos esenciales ⁷⁹. Los insectos son una fuente de aminoácidos comparable a la carne de vertebrado, y aportan aminoácidos esenciales ausentes en la proteína vegetal como la lisina, triptófano, metionina y leucina ^{79,80}. Los insectos también son una buena fuente de ácidos grasos poliinsaturados, como los omega-3 ⁷⁹. Además, los insectos son ricos en micronutrientes tales como cobre, hierro, magnesio, manganeso, fósforo, selenio y zinc, además de riboflavina, ácido pantoténico, biotina y, según las especies, ácido fólico ⁷⁹.

Así pues, los insectos presentan un gran potencial para obtener compuestos activos

relacionados con el buen funcionamiento del cerebro. Además, en un estudio clínico llevado a cabo recientemente en Estados Unidos concluyó que el nutraceutico testado (polvo de grillo) fue capaz de aumentar 5,7 veces el crecimiento de la bacteria probiótica *Bifidobacterium animalis* en el intestino humano y redujo el contenido de TNF- α en el plasma, sugiriendo que puede reducir la inflamación sistémica ⁸¹. En cualquier caso, se necesitan futuros estudios que permitan comprender los mecanismos subyacentes de la dieta de insectos sobre la microbiota intestinal, así como su posible efecto sobre los trastornos mentales, no existiendo hasta el momento ningún estudio al respecto.

En cuanto a los probióticos, existen en el mercado la posibilidad de adquirir diferentes cepas de probióticos (*Bifidobacterium bifidus*, *Lactobacillus acidophilus*, etc.), pero en ningún caso con un efecto probado en el eje microbiota-cerebro para paliar los síntomas de la depresión. Numerosos estudios demuestran que durante el proceso de fermentación de bacterias ácido-lácticas (BAL) se producen compuestos activos que pueden ser beneficiosos para la salud, entre los cuales se encuentra el GABA. Este aminoácido se encuentra en altas concentraciones en el SNC de los mamíferos y actúa como neurotransmisor del principal sistema de neurotransmisión inhibitorio⁸². El GABA ha mostrado poseer diferentes efectos entre los cuales se encuentra el efecto antidepresivo⁸³. Diferentes estudios señalan a los géneros de BAL *Lactobacillus*, *Lactococcus* y *Streptococcus* como los mayores productores de GABA, así como los hongos de los géneros *Aspergillus* y *Rhizopus*⁸². Pese a que el GABA producido fuera del SNC no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica en estado fisiológico normal, el estado inflamatorio de los pacientes deprimidos podría de alguna forma propiciar que el GABA exógeno actuara sobre el SNC, aunque fuera de forma indirecta. Sin embargo, se necesitan estudios que evidencien el potencial de estas bacterias y hongos para producir efectos beneficiosos en la salud atribuibles al GABA, y en concreto que puedan paliar los síntomas de la depresión a través de la modulación de la microbiota intestinal.

Conclusiones y futuro

Es evidente que existen varias vías metabólicas, endocrinas y neurales importantes que conectan el intestino y el cerebro. De hecho, los billones de microbios y subproductos microbianos en el intestino contribuyen a la plasticidad de estas vías. Sin

embargo, a pesar del rápido crecimiento de esta área de investigación, se sabe relativamente poco sobre el grado en que los metabolitos bacterianos pueden influir en la función cerebral, algo que podría abordarse con nuevos avances en tecnologías metabolómicas. Además, la complejidad de las vías involucradas en el eje del intestino-cerebro contribuye a la dificultad de identificar verdaderos mecanismos de acción. Asimismo, el papel de los nutrientes individuales para modular la señalización de estas vías requiere un estudio más extenso y minucioso. En este sentido, las tecnologías de secuenciación han crecido ampliamente en los últimos tiempos, lo que permite una visión más profunda de la composición microbiana y asociaciones entre microbiota alterada y enfermedades psiquiátricas. Para promover la investigación en este campo se debe abordar la evidencia mecanicista del potencial de la microbiota intestinal para alterar el cerebro y el comportamiento. Existen muy pocos datos que describan intervenciones clínicas rigurosas dirigidas a la microbiota en enfermedades psiquiátricas⁸⁴. La mayoría de los datos disponibles son preclínicos y pocos de estos estudios prometedores han validado los datos en humanos, lo que justifica la necesidad de más ensayos clínicos en el área.

Referencias

1. WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization; 2017.
2. Goodman LS (Louis S., Brunton LL., Chabner B., Knollmann BC. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill; 2011.
3. Rudorfer M V., Henry ME., Sackeim HA. Electroconvulsive Therapy. s. f.

4. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 4:4-11; discussion 12-3.
5. Horih SI. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects, 4th Ed. Neurology. 1989;39(3):460-460, doi: 10.1212/wnl.39.3.460-b.
6. Poisbeau P., Gazzo G., Calvel L. Anxiolytics targeting GABA A receptors: Insights on etifoxine. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(sup1):S36-45, doi: 10.1080/15622975.2018.1468030.
7. David DJ., Gourion D. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. *Encephale*. 2016;42(6):553-61, doi: 10.1016/j.encep.2016.05.006.
8. SEFAC (Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria). Plan de adherencia al tratamiento. 2016.
9. Vaghef-Mehrabany E., Maleki V., Behrooz M., Ranjbar F., Ebrahimi-Mameghani M. Can psychobiotics “mood” ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Clin Nutr*. 2019, doi: 10.1016/J.CLNU.2019.06.004.
10. Masana MF., Haro JM., Mariolis A., Piscopo S., Valacchi G., Bountziouka V., et al. Mediterranean diet and depression among older individuals: The multinational MEDIS study. *Exp Gerontol*. 2018;110:67-72, doi: 10.1016/j.exger.2018.05.012.
11. Molendijk M., Molero P., Ortuño Sánchez-Pedreño F., Van der Does W., Angel Martínez-González M. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord*. 2018;226:346-54, doi: 10.1016/j.jad.2017.09.022.
12. Dinan TG., Stanton C., Long-Smith C., Kennedy P., Cryan JF., Cowan CSM., et al. Feeding melancholic microbes: MyNewGut recommendations on diet and mood. *Clin Nutr*. 2018, doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.010.
13. SENC (Sociedad Española de Nutrición Comunitaria). Pirámide de alimentación saludable. [accedido 30 julio 2019]. Disponible en: <http://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia/piramide-de-la-alimentacion-saludable-senc-2015>.
14. Collins SM., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735-42, doi: 10.1038/nrmicro2876.
15. Wittchen HU., Jacobi F., Rehm J., Gustavsson A., Svensson M., Jönsson B., et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(9):655-79, doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018.
16. Bolton D. What is mental disorder? : an essay in philosophy, science, and values. Oxford University Press; 2008.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association; 2013.
18. Trautmann S., Rehm J., Wittchen H. The economic costs of mental disorders. *EMBO Rep*. 2016;17(9):1245-9, doi: 10.15252/embr.201642951.
19. Olesen J., Gustavsson A., Svensson M., Wittchen H-U., Jönsson B., CDBE2010 study group., et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):155-62, doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x.
20. Kuo P-H., Chung Y-CE. Moody microbiome: Challenges and chances. *J Formos Med Assoc*. 2019;118:S42-54, doi: 10.1016/J.JFMA.2018.09.004.
21. CinfaSalud. VII Estudio CinfaSalud sobre Estrés: “Percepción y hábitos de la población española en torno al estrés”. 2017.
22. Stahl SM., Pradko JF., Haight BR., Modell JG., Rockett CB., Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care*

- Companion J Clin Psychiatry. 2004;6(4):159-66, doi: 10.4088/pcc.v06n0403.
23. Pochwat B., Nowak G., Szewczyk B. An update on NMDA antagonists in depression. *Expert Rev Neurother.* 2019;1-13, doi: 10.1080/14737175.2019.1643237.
 24. Sinclair LI., Nutt DJ. Anxiolytics. *Handbook of clinical neurology*, vol. 106. 2012. p. 669-79.
 25. Connolly KR., Thase ME. If at First You Don't Succeed. *Drugs.* 2011;71(1):43-64, doi: 10.2165/11587620-000000000-00000.
 26. Aberg-Wistedt A., Agren H., Ekselius L., Bengtsson F., Akerblad AC. Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(6):645-52.
 27. Franzosa EA., Morgan XC., Segata N., Waldron L., Reyes J., Earl AM., et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(22):E2329-38, doi: 10.1073/pnas.1319284111.
 28. Cani PD., Knauf C. How gut microbes talk to organs: The role of endocrine and nervous routes. *Mol Metab.* 2016;5(9):743, doi: 10.1016/J.MOLMET.2016.05.011.
 29. Fond G. Le microbiote intestinal gouverne-t-il notre cerveau ? *Ann Médico-psychologiques, Rev Psychiatr.* 2018;176(8):824-30, doi: 10.1016/j.amp.2018.08.017.
 30. Sharon G., Sampson TR., Geschwind DH., Mazmanian SK. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell.* 2016;167(4):915-32, doi: 10.1016/j.cell.2016.10.027.
 31. Rackers HS., Thomas S., Williamson K., Posey R., Kimmel MC. Emerging literature in the Microbiota-Brain Axis and Perinatal Mood and Anxiety Disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;86-96, doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.020.
 32. Ley RE., Lozupone CA., Hamady M., Knight R., Gordon JL. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6(10):776-88, doi: 10.1038/nrmicro1978.
 33. Grenham S., Clarke G., Cryan JF., Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011;2:94, doi: 10.3389/fphys.2011.00094.
 34. De Palma G., Blennerhassett P., Lu J., Deng Y., Park AJ., Green W., et al. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun.* 2015;6(1):1-13, doi: 10.1038/ncomms8735.
 35. Bercik P., Park AJ., Sinclair D., Khoshdel A., Lu J., Huang X., et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(12):1132-9, doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x.
 36. Antoniuk S., Bijata M., Ponimaskin E., Wlodarczyk J. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;99:101-16, doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.12.002.
 37. Burokas A., Arboleya S., Moloney RD., Peterson VL., Murphy K., Clarke G., et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol Psychiatry.* 2017;82(7):472-87, doi: 10.1016/j.biopsych.2016.12.031.
 38. Mohajeri MH., La Fata G., Steinert RE., Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev.* 2018;76(7):481-96, doi: 10.1093/nutrit/nuy009.
 39. Cryan JF., Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(10):701-12, doi: 10.1038/nrn3346.
 40. Bailey MT., Coe CL. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev Psychobiol.* 1999;35(2):146-55.

41. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(4):318-28, doi: 10.1038/nri1810.
42. Glaser R., Kiecolt-Glaser J. How stress damages immune system and health. *Discov Med.* 2005;5(26):165-9.
43. O'Mahony SM., Hyland NP., Dinan TG., Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;214(1):71-88, doi: 10.1007/s00213-010-2010-9.
44. Duerkop BA., Vaishnava S., Hooper L V. Immune Responses to the Microbiota at the Intestinal Mucosal Surface. *Immunity.* 2009;31(3):368-76, doi: 10.1016/j.immuni.2009.08.009.
45. Forsythe P., Bienenstock J. Immunomodulation by Commensal and Probiotic Bacteria. *Immunol Invest.* 2010;39(4-5):429-48, doi: 10.3109/08820131003667978.
46. Bravo JA., Forsythe P., Chew M V., Escaravage E., Savignac HM., Dinan TG., et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108(38):16050-5, doi: 10.1073/pnas.1102999108.
47. Jenkins T., Nguyen J., Polglaze K., Bertrand P. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients.* 2016;8(1):56, doi: 10.3390/nu8010056.
48. McDermott AJ., Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2014;142(1):24-31, doi: 10.1111/imm.12231.
49. Lichtblau N., Schmidt FM., Schumann R., Kirkby KC., Himmerich H. Cytokines as biomarkers in depressive disorder: Current standing and prospects. *Int Rev Psychiatry.* 2013;25(5):592-603, doi: 10.3109/09540261.2013.813442.
50. Miller AH., Maletic V., Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):732-41, doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029.
51. Cani PD., Everard A., Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(6):935-40, doi: 10.1016/j.coph.2013.09.008.
52. Bohórquez D V., Shahid RA., Erdmann A., Kreger AM., Wang Y., Calakos N., et al. Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *J Clin Invest.* 2015;125(2):782-6, doi: 10.1172/JCI78361.
53. Horne R., Foster JA. Metabolic and Microbiota Measures as Peripheral Biomarkers in Major Depressive Disorder. *Front psychiatry.* 2018;9:513, doi: 10.3389/fpsyt.2018.00513.
54. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci. s. f.;*12(8), doi: 10.1038/NRN3071.
55. Foley JO., DuBois FS. Quantitative studies of the vagus nerve in the cat. I. The ratio of sensory to motor fibers. *J Comp Neurol.* 1937;67(1):49-67, doi: 10.1002/cne.900670104.
56. Berthoud H-R., Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci.* 2000;85(1-3):1-17, doi: 10.1016/S1566-0702(00)00215-0.
57. Briguglio M., Dell'Osso B., Panzica G., Malgaroli A., Banfi G., Zanaboni Dina C., et al. Dietary Neurotransmitters: A Narrative Review on Current Knowledge. *Nutrients.* 2018;10(5):591, doi: 10.3390/nu10050591.
58. Kashtanova DA., Popenko AS., Tkacheva ON., Tyakht AB., Alexeev DG., Boytsov SA. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition.* 2016;32(6):620-7, doi: 10.1016/j.nut.2015.12.037.
59. Sarris J., Logan AC., Akbaraly TN., Paul Amminger G., Balanzá-Martínez V., Freeman MP., et al. International Society for

- Nutritional Psychiatry Research consensus position statement: nutritional medicine in modern psychiatry. *World Psychiatry*. 2015;14(3):370-1, doi: 10.1002/wps.20223.
60. Li N., Wang Q., Wang Y., Sun A., Lin Y., Jin Y., et al. Oral Probiotics Ameliorate the Behavioral Deficits Induced by Chronic Mild Stress in Mice via the Gut Microbiota-Inflammation Axis. *Front Behav Neurosci*. 2018;12, doi: 10.3389/fnbeh.2018.00266.
61. Mischoulon D., Freeman MP. Omega-3 Fatty Acids in Psychiatry. *Psychiatr Clin North Am*. 2013;36(1):15-23, doi: 10.1016/j.psc.2012.12.002.
62. Merete C., Falcon LM., Tucker KL. Vitamin B6 is associated with depressive symptomatology in Massachusetts elders. *J Am Coll Nutr*. 2008;27(3):421-7.
63. Skarupski KA., Tangney C., Li H., Ouyang B., Evans DA., Morris MC. Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(2):330-5, doi: 10.3945/ajcn.2010.29413.
64. Manchia M., Fanos V. Targeting aggression in severe mental illness: The predictive role of genetic, epigenetic, and metabolomic markers. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2017;77:32-41, doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.03.024.
65. Nemani K., Hosseini Ghomi R., McCormick B., Fan X. Schizophrenia and the gut-brain axis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2015;56:155-60, doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.08.018.
66. Savignac HM., Kiely B., Dinan TG., Cryan JF. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(11):1615-27, doi: 10.1111/nmo.12427.
67. Liang S., Wang T., Hu X., Luo J., Li W., Wu X., et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*. 2015;310:561-77, doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.033.
68. Abdrabou AM., Osman EY., Aboubakr OA. Comparative therapeutic efficacy study of *Lactobacilli* probiotics and citalopram in treatment of acute stress-induced depression in lab murine models. *Hum Microbiome J*. 2018;10:33-6, doi: 10.1016/j.humic.2018.08.001.
69. Tillmann S., Wegener G. Probiotics reduce risk-taking behavior in the Elevated Plus Maze in the Flinders Sensitive Line rat model of depression. *Behav Brain Res*. 2019;359:755-62, doi: 10.1016/j.bbr.2018.08.025.
70. Slykerman RF., Hood F., Wickens K., Thompson JMD., Barthow C., Murphy R., et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine*. 2017;24:159-65, doi: 10.1016/j.ebiom.2017.09.013.
71. Akkasheh G., Kashani-Poor Z., Tajabadi-Ebrahimi M., Jafari P., Akbari H., Taghizadeh M., et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2016;32(3):315-20, doi: 10.1016/j.nut.2015.09.003.
72. Bambling M., Edwards SC., Hall S., Vitetta L. A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort: an intestinal anti-inflammatory response is suggested. *Inflammopharmacology*. 2017;25(2):271-4, doi: 10.1007/s10787-017-0311-x.
73. Kazemi A., Noorbala AA., Azam K., Eskandari MH., Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2019;38(2):522-8, doi: 10.1016/j.clnu.2018.04.010.

74. Benton D., Williams C., Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(3):355-61, doi: 10.1038/sj.ejcn.1602546.
75. Rao AV., Bested AC., Beaulne TM., Katzman MA., Iorio C., Berardi JM., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog.* 2009;1(1):6, doi: 10.1186/1757-4749-1-6.
76. Messaoudi M., Lalonde R., Violle N., Javelot H., Desor D., Nejdi A., et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011;105(5):755-64, doi: 10.1017/S0007114510004319.
77. Kelly JR., Allen AP., Temko A., Hutch W., Kennedy PJ., Farid N., et al. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain Behav Immun.* 2017;61:50-9, doi: 10.1016/j.bbi.2016.11.018.
78. Romijn AR., Rucklidge JJ., Kuijter RG., Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust N Z J Psychiatry.* 2017;51(8):810-21, doi: 10.1177/0004867416686694.
79. Huis A van. Edible insects : future prospects for food and feed security. s. f.
80. Sánchez-Muros M-J., Barroso FG., Manzano-Agugliaro F. Insect meal as renewable source of food for animal feeding: a review. *J Clean Prod.* 2014;65:16-27, doi: 10.1016/j.jclepro.2013.11.068.
81. Stull VJ., Finer E., Bergmans RS., Febvre HP., Longhurst C., Manter DK., et al. Impact of Edible Cricket Consumption on Gut Microbiota in Healthy Adults, a Double-blind, Randomized Crossover Trial. *Sci Rep.* 2018;8(1):10762, doi: 10.1038/s41598-018-29032-2.
82. Diana M., Quílez J., Rafecas M. Gamma-aminobutyric acid as a bioactive compound in foods: a review. *J Funct Foods.* 2014;10:407-20, doi: 10.1016/j.jff.2014.07.004.
83. Pehrson A., Sanchez C. Altered γ-aminobutyric acid neurotransmission in major depressive disorder: a critical review of the supporting evidence and the influence of serotonergic antidepressants. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:603, doi: 10.2147/DDDT.S62912.
84. Oriach CS., Robertson RC., Stanton C., Cryan JF., Dinan TG. Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clin Nutr Exp.* 2016;25:38, doi: 10.1016/j.yclnex.2016.01.003..

