

POREMEĆAJ PAŽNJE SA HIPERAKTIVNOŠĆU I MIKRONUTRITIJENTI

Lukovac Tanja¹
Pavlović Dragan²

1 Ustanova Logopedski centar Higia

2 Fakultet za specijalnu edukaciju
i rehabilitaciju, Univerzitet u
Beogradu, Srbija

UDK: 617.977.9

Kratak sadržaj

Poremećaj pažnje sa hiperaktivnošću (eng. Attention Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD) je klinički poremećaj ponašanja kod dece kod koga se javlja nedostatak pažnje i/ili hiperaktivnost u svim situacijama, a koji se javlja rano i perzistira kroz vreme. Cilj rada je da se uvidom u dostupnu literaturu, napravi pregled dosadašnjih naučnih radova u kojima je obrađivana problematika povezanosti deficita pažnje i hiperaktivnosti i mikronutrijenata: vitamina i minerala. Brojne studije dovele su u vezu ishranu, odnosno, nutricionere deficite sa nastankom ADHD. Najčešće su uočeni deficiti masnih kiselina, kao i nedostatak cinka i gvožđa. Neke studije su izvestile o značajnom učinku precizno određenih doza vitamin D i B12, dok su druge utvrdile postojanje pozitivne korelacije između jačine ADHD simptoma i nivoa nutritivnog deficita. Sveukupno,

uvođenje odgovarajućih režima ishrane i/ili suplementacije bi mogla biti dobra opcija za smanjenje simptoma ADHD. Kao praktični doprinos, potrebno je da sve informacije o mogućim neželjenim ishodima disbalansa mikronutrijenta budu dostupne roditeljima dece sa ADHD i stručnjacima neposredno uključeni u rad sa ovim porodicama. Potrebne su veće studije za određivanje optimalnog multifaktorskog tretmana koji uključuje, pored lekova i bihevioralnog rada, izbalansiranu ishranu sa potrebnom suplementacijom.

Ključne reči:

ADHD, mikronutritijenti, ishrana, suplementi

UVOD

Definicija i dijagnostika ADHD

Poremećaj pažnje sa hiperaktivnošću (eng. Attention Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD) je klinički poremećaj ponašanja kod dece kod koga se javlja nedostatak pažnje i/ili hiperaktivnost u svim situacijama, a koji se javlja rano i perzistira kroz vreme^[1]. Dijagnostička ispitivanja podrazumevaju, osim kliničke opservacije koja obuhvata opsežne anamnestičke podatke, korišćenje upitnika, intervjuja, kao i skala procene, odnosno testova.

Prema Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5)^[1] neophodan kriterijum za dijagnozu je šest ili više simptoma prema datom spisku koji opstaju najmanje 6 meseci do stepena koji nije u skladu sa razvojnim nivoom, a koji negativno utiče direktno na društvene i akademske/radne aktivnosti. Simptomi nisu samo manifestacija opozicionog ponašanja, prkosa, neprijateljstva ili neuspeha da se razumeju zadaci ili instrukcije^[1].

Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi za ADHD / **Table 1.** Diagnostic criteria for ADHD
ADHD – poremećaj pažnje sa hiperaktivnošću (eng. Attention Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD)

Simptomi nepažnje / Inattention symptoms	Simptomi hiperaktivnosti i impulsivnosti / Hyperactivity and impulsivity symptoms
Često ne obraća dovoljno pažnje na detalje ili pravi greške. / Often fails to give close attention to details or makes careless mistakes.	Često se pomera i vrpoli ili teško ostaje da sedi na stolici. / Often fidgets with or taps hands or feet or squirms in seat.

Simptomi nepažnje / Inattention symptom	Simptomi hiperaktivnosti i impulsivnosti / Hyperactivity and impulsivity symptoms
Često ima poteškoća da održi pažnju u zadacima ili aktivnostima. / Often has difficulty sustaining attention in tasks or play activities.	Često ustaje u situacijama kada se očekuje da mirno sedi. / Often leaves seat in situations when remaining seated is expected.
Često ne sluša kada se govori direktno. / Often does not seem to listen when spoken to directly.	Često trči i penje se u situacijama kada je neprikladno / nemiran je. / Often runs about or climbs in situations where it is inappropriate / is restless.
Često ne sledi uputstva i ne završava školske zadatke. / Often does not follow through on instructions and fails to finish schoolwork.	Često se ne može aktivno uključiti u slobodne aktivnosti. / Often unable to engage in leisure activities actively.
Često ima poteškoća u organizovanju zadataka i aktivnosti. / Often has difficulty organizing tasks and activities.	Često je u pokretu. / Is often "on the go".
Često izbegava, ne želi da se bavi zadacima koji zahtevaju trajne mentalne napore. / Often avoids, dislikes, or is reluctant to engage in tasks that require sustained mental efforts.	Često preterano govori. / Often talks excessively.
Često gubi stvari. / Often loses things	Često daje odgovore ne čekajući da se pitanje dovrši. / Often gives an answer before a question has been completed.
Lako usmeri pažnju kada ima nepoznate stimulse. / Is often easily distracted by extraneous stimuli.	Često teško čeka svoj red. / Often has difficulty waiting his or her turn.
Često zaboravlja svakodnevna uputstva i stvari. / Is often easily distracted by extraneous stimuli.	Često prekida druge u govoru. / Often interrupts on others in speech.

Postoje jasne naznake da su simptomi povezani ili smanjuju kvalitet socijalnih, akademskih ili okupacionih funkcionisanja. Osim toga, anamneza ponašanja može otkriti nisku toleranciju

frustracije, protivljenje, ispađe besa, nasilnost, loša društvena umeća i loše odnose s vršnjacima, poremećaje spavanja, aksioznost, disforiju, depresiju i promene raspoloženja^[2].

Epidemiološki podaci

Prema podacima Svetske zdravstvene oranizacije (World Health Organization – WHO), problemi mentalnog zdravlja dece su u stalnom porastu. Prema rezultatima metaregresione analize kojom je obuhvaćeno ukupno 102 istraživanja sprovedenih tokom protekle tri decenije širom sveta na zbirnom uzorku od preko 170.000 ispitanika, prevalenca iznosi 5,29% (95% CI = 5.01–5.56)^[3]. U istoj analizi je potvrđena i statistički značajno veća prevalenca ovog poremećaja kod dečaka nego kod devojčica, kao i na dečjem uzrastu u odnosu na adolescentni uzrast ($p < 0,001$)^[3]. U literaturi se najčešće spominju odnos od 3:1^[4] i odnos od 4:1^[5], sa većom zastupljenošću kod muškog pola. Međutim, pojedini autori su primetili da je identifikovanje osoba sa ADHD ženskog pola otežano imajući u vidu njihovu manju brojnost u kliničkom radu. Tačnije, dok procene govore u prilog odnosa od 3:1 kada su epidemiološki uzorci u pitanju, klinički uzorci su bliži odnosu od 9:1 u korist dečaka^[6].

Dosadašnja saznanja na temu povezanosti ADHD i mikronutrijenata

Danas se smatra da je najznačajniji poremećaj u ADHD-u poremećaj viših kortikalnih funkcija (egzekutivne funkcije, samoregulacija, uzbuđenost i motiva-

cija) koje su inhibitorne, planiraju ciljanu kontrolu procesa kognitivnog sistema koji upravlja akcijom i ponašanjem^[7]. One imaju ulogu u održavanju budnosti, održavanju i jačanju pažnje, inhibiciji neodgovarajućih akcija i prilagođavanju strategija odgovora kada su greške načinjene ili se okolnosti menjaju^[7].

Raširenost pojave, hronični tok i uticaj na kvalitet života ukazuju na značaj daljeg istraživanja ovog problema, ali i na značaj pravovremenog započinjanja terapijskog postupka. Između ostalog, u mnogim naučnim radovima je obrađivana i problematika povezanosti ADHD i mikronutrijenata. Prethodno, pokazano je da nutrijenti imaju ulogu u kliničkoj slici ADHD. Pored sredinskih, nutritivni faktori imaju veliku ulogu u razvoju pojedinih poremećaja, kao što su autizam i ADHD^[8]. Polazeći od ekstenzivnog pregleda dostupne literature na temu nutritivnih i sredinskih aspekata epidemiologije, etiologije, prevencije i tretmana poremećaja iz autističnog spektra i ADHD, Curtis i Patel donose nekoliko zaključaka^[8]. Prvo, najverovatnije je da su oba navedena poremećaja uzrokovana širokim spektrom genetskih, prenatalnih, socijalnih, razvojnih, sredinskih, ali i nutritivnih faktora. U većini prikazanih studija, ali ne i u svim, ukazano je na povezanost između izloženosti toksinima kao što su živa, olovo, pesticidi i pušenje tokom trudnoće, s jedne strane i pojave autizma i/ili ADHD, s druge strane. Sledeće, neke

studije su izvestile i o nutritivnim nedostacima kod pacijenata sa autizmom i/ili ADHD. Manjak hranljivih materija se prvenstveno odnosi na omega-3 masne kiseline, vitamin C, vitamin B6, alfa-linoleinsku kiselinu, vitamin B12, ali i na minerale, uključujući cink, kalcijum, magnezijum i gvožđe. Na kraju, prikazano je i da alergije i netolerancije na hranu i aditive u hrani imaju udeo u autizmu i ADHD^[8]. Iz svega, uvažavajući složenost problematike, postoji potreba da se načini izdvojeni pregledni rad dosadašnjih saznanja na temu povezanosti ADHD i mikronutrijenata.

Uticaj vitamina B grupe na kognitivni razvoj

Deficijencija folata (vitamin B9) prilikom trudnoće je rizik za pojavu hiperaktivnosti u detinjstvu^[9]. Suplementacija amino-kiselinama i S-Adenozil-Metioninom (SAME) dovodi do izvesnog poboljšanja depresije, bipolarnog poremećaja, anksioznosti, shizofrenije, ADHD i autizma^[10]. Folat, posebno 5-metilentetrahidrofolat, utiče na sintezu neurotransmitera i ima povoljan efekat na raspoloženje i kogniciju^[11].

Folati, vitamin B12 i vitamin B6 dele metabolički put koji može imati dugotrajne i trenutne efekte na centralni nervni sistem. Iako je u fokusu većine istraživanja veza između folata i razvoja neuralne tube, u literaturi se mogu naći podaci koji govore u prilog značaja koji

ovi vitamini imaju u kognitivnom postignuću na dečjem uzrastu^[12], ali i u populaciji odraslih osoba^[13]. Korelaciona i longitudinalna ispitivanja sugerišu da vitamini B grupe mogu biti važni za kognitivnu performansu i razvoj tokom čitavog detinjstva^[11]. Vitamin B12 učestvuje u enzimima za prenos metil grupa i neophodan je za sintezu dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) i ribonukleinske kiseline (RNK), formiranje mijelina i eritrocita i omogućava normalan metabolizam aminokiseline homocisteina^[14].

Metilacija DNK zavisi od ko-faktora koji se unose ishranom. Za efikasnu metilaciju neophodno je formiranje SAME koji deluje kao donor metil grupe za metilaciju citozina^[15]. Nutritivni faktori neophodni za formiranje SAME uključuju folat, metionin, holin, vitamin B12, vitamin B6 i vitamin B2. Metilacija DNK ima ulogu u koordinaciji ekspresije gena tokom embriogeneze, a nedostatak ovih nutritivnih faktora tokom određenih stadijuma razvoja može imati dalekosežne fenotipske efekte. Ranije studije su ukazale da nedostatak folata i vitamina B12 u ishrani utiče na razvoj centralnog nervnog sistema i pojavu niza psihijatrijskih stanja, uključujući bihejvioralne poremećaje u detinjstvu^[16].

Niska koncentracija vitamina B12 u mozgu je uočena kod poremećaja kao što su autizam, shizofrenija i ADHD^[17,19]. Hendren i saradnici^[18] su pokazali su da metil B12 suplementacija značajno poboljšava kliničke simptome autističnog

spektra poremećaja (ASD). Isti autori su dalje pokazali da je kliničko poboljšanje koreliralo sa povećanim metabolizmom transmetilacije kod osoba sa ASD.

Starije studije su koristile manje osetljive granične vrednosti vitamina B12 u serumu, pa je prisutan veliki broj lažno negativnih („normalnih“) nalaza. Sa višim graničnim skorovima koji odgovaraju suptilnijim kliničkim ispoljavanjem deficita, broj osoba sa nedostatkom Kobalamina (Kbl) je znatno veći. Rano otkrivanje deficita vitamina B12 je od velike važnosti, jer njegov duži nedostatak može da dovede do nepovratnih promena u nervnom sistemu.^[19]

Uticao vitamina D na kognitivni razvoj

Vitamin D je liposolubilni sekosteroidni hormon sa receptorima vitamina D (VDR) u čitavom organizmu^[19]. VDR reguliše preko 900 funkcija gena uključenih u mnoge fiziološke funkcije. Vitamin D reguliše apsorpciju kalcijuma i fosfora, inhibiše sekreciju parathormona (PTH) i proliferaciju paratireoidnih žlezda regulišući tako funkciju kostiju^[19,20]. Vremenom se otkrilo da je vitamin D važan za rad mozga, da deluje kao neurotrofički faktor, utiče na holinergičku neurotransmisiju, pomaže uklanjanju amiloida beta, reguliše zapaljenja, endokrini i imunski sistem, deluje kao antioksidant i antiishemik, podstiče proliferaciju keratinocita kože i drugo^[17,21]. Između osta-

log, smatra se da su sinteza, oslobađanje i funkcija serotonina u mozgu modulirani vitaminom D^[22].

Poznato je da je uvećanje lateralnih komora asocirano sa ASD, ADHD i shizofrenijom^[23]. Takođe, smatra se da je ovaj poremećaj razvoja mozga jedan od glavnih uzroka nabrojanih poremećaja, kao i da je uslovljen nedostatkom vitamina D tokom fetalnog razvoja^[24]. Nedovoljan vitamin D tokom ranog razvoja uzrokuje poremećenu socijalnu kogniciju, donošenje odluka i morfološke defekte mozga koji su zajednički za mnoge moždane poremećaje^[24]. Imajući u vidu navedeno, nizak nivo vitamina D je uobičajan kod pacijenata sa ADHD^[25]. Istraživanja pokazuju da suplementacija vitaminom D poboljšava simptome nedostatka pažnje, hiperaktivnosti i impulsivnosti kod dece i odraslih sa ADHD^[15].

Uticao homocisteina na kognitivni razvoj

Homocistein je esencijalna aminokiselina koja je intermedijarni produkt metabolizma metionina i ne ulazi u sastav proteina^[26]. Smatra se da homocistein deluje kao antagonist glutamata i vezuje se za N-metil-D-aspartat (NMDA) receptore^[27]. Kada je metionin prisutan u višku, homocistein se konvertuje u cistein hemijskim putem koji podrazumeva koenzim B^[28]. Nekoliko determinanti povećava ukupnu koncen-

traciju homocisteina u plazmi: godište, muški pol, menopauza, način života, oštećenje bubrega, genetički poremećaji, kao i mnogi lekovi i bolesti. Međutim, glavni faktor homocistonemije predstavlja nedovoljan unos nutritivnih faktora kao što su vitamini B grupe^[21,29]. Važno je napomenuti da hiperhomocistonemija dovodi do povećane permeabilnosti krvno-moždane barijere i indukuje apoptozu i poremećaj u međućelijskoj komunikaciji^[30]. Osim toga, pokazano je da hiperhomocistonemija dovodi do povećanog nivoa produkcije reaktivne kiseonične vrste (ROS), deaktivacije nitritoksida i lipidne peroksidacije, što dalje može rezultovati neurološkim poremećajima^[27, 31].

Homocistein je faktor rizika za nastajanje kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja tako što oštećuje krvni endotel^[29]. Navedeno uzrokuje prokoagulantni efekat i vodi do tromboze^[31]. Epidemiološka longitudinalna istraživanja su pokazala da postoji uzročna veza između porasta nivoa homocisteina i kognitivnog oštećenja^[32]. Smatra se da homocis/tein ima ulogu u neurodegenerativnim bolestima i psihijatrijskim poremećajima oštećenja^[32]. Osim toga, istraživanja su pokazala da je hiperhomocistenemija faktor rizika za Alchajmerovu bolest i asocirana je sa bipolarnim poremećajem^[33].

Deficijencija folata i vitamina B12 uz povišen nivo homocistina u serumu je povezana sa sniženim kognitivnim

funkcionisanjem, opadanjem kognitivnih sposobnosti i demencijom^[11]. Slično, potvrđena je povezanost nižih nivoa vitamina B12 i vitamina D sa neurorazvojnim poremećajima uključujući ADHD i ASD, kada su dečja i adolescentna populacija u pitanju^[34, 35].

Smatra se da homocistein igra ulogu u patofiziologiji ovih bolesti kroz indukciju oksidativnog stresa, odnosno kroz produkciju reaktivnih kiseoničnih vrsta, deaktivaciju nivoa kiseonik i peroksidaciju lipida^[36,37]. Kiseonik je neophodan za generisanje energije u reakcijama oksido-redukcije tokom čega se stvaraju prethodno spomenuti štetni nusprodukti označeni kao ROS^[36,37]. Ove reaktivne kiseonične vrste se uklanjaju iz organizma različitim antioksidantnim mehanizmima odbrane. Poremećena ravnoteža između oksidativnog metabolizma i mehanizama odbrane je oksidativni stres^[36]. Različite studije su skrenule pažnju na postojanje veze između oksidativnog stresa i ADHD, a u čemu nivo homocisteina ima dokazanu ulogu^[37,38].

Uticaj gvožđa i feritina na kognitivni razvoj

Prema podacima koje je Svetska zdravstvena organizacija objavila 2008. godine, deficijencija gvožđa je najučestaliji nutritivni problem u svetu danas, pri čemu 30% svetske populacije ima anemiju uzrokovanu ovim prolongiranim stanjem^[39]. Uz to, prema istim po-

dacima, procenjuje se da 80% svetske populacije ima niži nivo serumskog gvožđa nego što je preporučeno stanjem^[39]. Značaj gvožđa je vidljiv, između ostalog, i tokom razvoja mozga, imajući u vidu da učestvuje u mijelinizaciji bele mase, kao i u razvoju i funkcionisanju različitih neurotransmiterskih sistema uključujući dopamin, noradrenalin i serotonin^[40].

Preliminarna istraživanja ukazuju da deficijencija gvožđa može biti uključena u patofiziologiju ADHD, iz više razloga:

a) gvožđe je ko-faktor enzima neophodnih za sintezu i katabolizam monaminergičnih neurotransmitera koji su implicirani u patofiziologiji ADHD^[41];

b) pokazano je da deficijencija gvožđa značajno smanjuje ekstraćelijsku koncentraciju noradrenalina u putamenu, što može biti rezultat promene u ekspresiji transportnih i receptorskih proteina noradrenalina u locus coeruleus-u i bazalnim ganglijama^[42];

c) deficijencija gvožđa može dovesti do disfunkcije u bazalnim ganglijama^[43], za koje se smatra da imaju značajnu ulogu u patofiziologiji ADHD^[44];

d) deficijencija gvožđa je uočena kod dece sa kognitivnim i bihevioralnim smetnjama koji predominantno pokazuju nedostatak pažnje i hiperaktivnost^[45].

Nekoliko istraživanja je pokušalo da dovede u vezu ulogu nivoa feritina u serumu, kao najpouzdanijeg pokazatelja skladišta gvožđa u tkivima, uključujući mozak, kod dece sa ADHD. Jedna od njih je pokazala da suplementacija sa

5mg/kg gvožđa kod 14 dece sa ADHD u periodu od 30 dana za rezultat ima povećan nivo feritina u serumu i smanjene simptome ADHD na Konerovoj skali koristeći standardizovane metode procene^[46]. Normalan nivo gvožđa u krvi kod dece uzrasta do 12 godina je 60-170 mcg/dL dok opseg feritina varira od 10 do 55 ng/mL^[47].

Istraživanja su, dalje, bila usmerena na ulogu koje nedostatak gvožđa ima kod ADHD i na efekte njegove suplementacije^[46,48]. Konofal i saradnici^[48] su pokazali da su deca koja imaju ADHD imala statistički značajno niži nivo serumskih feritina u poređenju sa grupom dece bez ADHD ujednačenom prema polu i uzrastu. Takođe, važno je napomenuti i da je težina simptoma merena Konerovom skalom bila u statistički značajnoj negativnoj korelaciji umerne jačine sa nivoima feritina, pri čemu su niže nivoje serumskog feritina pratili ADHD simptomi ocenjeni kao teži. U porediva korelacija je potvrđena i sa kognitivnim deficitima merenim istom skalom. Kako su autori naglasili, prema nivoima serumskog gvožđa, hemoglobina i hematokrita, ispitanici obe grupe nisu bili anemični^[48]. O pozitivnom uticaju koji suplementacija gvožđa ima na povećanje nivoa serumskog feritina uz značajno umanjeње skora na Konerovoj skali kod 14 neanemičnih dečaka sa ADHD uzrasta od 7 do 11 godina može se pročitati u studiji koju su objavili Sever i saradnici^[46].

Nedostatak gvožđa i cinka se obično javlja zajedno jer su biološki, najčešće, dostupni u istim namirnicama, njihova apsorpcija je inhibisana mnogim istim dijetetskim supstancama i indirektno utiče na kognitivni razvoj^[49]. U ovom pregledu postojećih istraživanja uloge ishrane u kognitivnom razvoju kod dece, sa posebnim akcentom na relativnu zanemarenost date teme u dosadašnjoj literaturi kada je adolescentni period u pitanju, izdvojeni su dokazi da su cink, vitamin B12 i omega-3 polinezasićene masne kiseline podjednako važne za razvoj mozga i javljanje kognitivnih funkcija i to u meri ne manjoj nego što je imaju neuhranjenost, jod, gvožđe i folati^[49].

Esencijalne masne kiseline (EMK) i njihov uticaj na kognitivni razvoj

Prekursori u sintezi višestuko nezasićenih masnih kiselina dugog lanca (PUFA) su arahidonska kiselina (AA), eikozapentaenoička kiselina (EPA) i dokosaheksaenoička kiselina (DHA)^[50]. One su prisutne u znatnim količinama u membranama i mijelinu nervnog sistema^[51]. Učestvuju u regulaciji fluidnosti membrane, aktivnosti membranskih enzima i sintezi eikozanoida sistema, s timm što imaju značaja za mnoge aspekte moždane funkcije uključujući razvoj, nervnu signalizaciju i ekspresiju određenih gena^[50,51]. Nizak unos omega-3 masnih kiselina hranom u zapadnoevrop-

skim i američkim zemljama je doveden u vezu sa ADHD, specifičnim smetnjama čitanja, disleksijom, razvojnim poremećajima koordinacije i autizmom^[52,53].

ZAKLJUČAK

Uprkos metodološkim i analitičkim razlikama prisutnim u odabranim studijama, rezultati generalno pokazuju da postoji povezanost mikronutrijenata i kliničke slike ADHD. Pored toga, pokazano je da unošenje mikronutritienata mogu imati individualne i/ili interaktivne efekte na mozak i kognitivni razvoj. Ipak, glavno pitanje koje i dalje preovladava u naučnim diskusijama jeste da li bi se razlikama u statusu mikronutrijenata mogle objasniti razlike u funkcionisanju ADHD dece u svakodnevnom životu.

Kao praktični doprinos, potrebno je da sve informacije o mogućim neželjenim ishodima disbalansa mikronutrijenata budu dostupne roditeljima dece sa ADHD i stručnjacima neposredno uključenim u rad sa ovim porodicama. Potrebne su veće studije za određivanje optimalnog multifaktorskog tretmana i planove koji uključuju ishranu, kontrolu životne sredine u kojoj ADHD dete raste i uči, kontrolu ponašanja, govora i fizičkih aktivnosti, ali i za određivanje kontrole odabrane farmakoterapije.

ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER AND MICRONUTRITIES

Lukovac Tanja¹
Pavlović Dragan²

- 1 Speech and language Centar Higia Logos, Belgrade, Serbia
- 2 Faculty for Special Education and Rehabilitation, University of Belgrade, Serbia

UDK: 617.977.9

Financial disclosure: This article is partially financed by the Ministry of Science, Republic of Serbia, Project No 175033

Summary

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a clinical behavioral disorder in children marked by an ongoing pattern of inattention and/or hyperactivity-impulsivity in all situations, which occurs early and persists through time. The aim of the paper is to review the previous scientific studies in which the issue of association between the attention deficit and hyperactivity and micronutrients (vitamins and minerals) was addressed, by examining the available literature. Numerous studies have correlated the diet, that is, nutritional deficits with the ADHD. Deficiency of fatty acids, as well as the lack of zinc and iron, were the most frequently observed. Some studies have reported a significant effect of precisely defined doses of vitamins D and B12, while others have determined the existence of a positive correlation between the severity of ADHD symptoms and the level of nutritional deficiency. Overall, the intro-

duction of appropriate nutritional and/or supplementation regimens could be a good option for reducing the ADHD symptoms. As a practical contribution, all information on possible unwanted outcomes of micronutrient imbalance should be available to parents of children with ADHD and experts directly involved in working with these families. Larger studies are needed to determine the optimal multifactorial treatment that includes, in addition to medications and behavioral work, balanced nutrition with the necessary supplementation.

Key words:

ADHD, micronutrients, nutrition, supplements

LITERATURA / LITERATURE:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.
2. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-V. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 1997;36(8):1065-79.
3. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American journal of psychiatry.*

- 2007;164(6):942-8.
4. Willcutt EG, Betjemann RS, McGrath LM, Chhabildas NA, Olson RK, DeFries JC, Pennington BF. Etiology and neuropsychology of comorbidity between RD and ADHD: The case for multiple-deficit models. *Cortex.* 2010;46(10):1345-61.
5. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 1996;35(8):978-87.
6. Gershon J, Gershon J. A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *Journal of attention disorders.* 2002;5(3):143-54.
7. Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology.* 2009;57(7-8):579-89.
8. Curtis LT, Patel K. Nutritional and environmental approaches to preventing and treating autism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 2008;14(1):79-85.
9. Schlotz W, Jones A, Phillips DI, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2010;51(5):594-602.
10. Rao TS, Asha MR, Ramesh BN, Rao KJ. Understanding nutrition, depression and mental illnesses. *Indian Journal of Psychiatry.* 2008;50(2):77.
11. Vogel T, DaliYoucef N, Kaltenbach G, Andres E. Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the

- literature. *International journal of clinical practice*. 2009;63(7):1061-7.
12. Louwman MW, van Dusseldorp M, van de Vijver FJ, Thomas CM, Schneede J, Ueland PM, Refsum H, van Staveren WA. Signs of impaired cognitive function in adolescents with marginal cobalamin status. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(3):762-9.
 13. Calvaresi E, Bryan J. B vitamins, cognition, and aging: a review. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2001;56(6):P327-39.
 14. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *The Lancet Neurology*. 2006;5(11):949-60.
 15. Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, Boggis A. Vitamin–mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*. 2014;204(4):306-15.
 16. Hyman SL, Stewart PA, Schmidt B, Lemcke N, Foley JT, Peck R, Clemons T, Reynolds A, Johnson C, Handen B, James SJ. Nutrient intake from food in children with autism. *Pediatrics*. 2012;130(Supplement 2):S145-53.
 17. Zhang Y, Hodgson NW, Trivedi MS, Abdolmaleky HM, Fournier M, Cuenod M, Do KQ, Deth RC. Decreased brain levels of vitamin B12 in aging, autism and schizophrenia. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146797.
 18. Hendren RL, James SJ, Widjaja F, Lawton B, Rosenblatt A, Bent S. Randomized, placebo-controlled trial of methyl B12 for children with autism. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2016;26(9):774-83.
 19. Pavlović D. Vitamin B12, Vitamin D i homocistein: trio zdravlja i bolesti. Beograd: Orionart; 2018.
 20. Kongsbak M, Levring TB, Geisler C, Von Essen MR. The vitamin d receptor and T cell function. *Frontiers in immunology*. 2013;4:148.
 21. Pavlović D. Vitamin B12, Vitamin D and homocystein: trio of health and disease. Belgrade: Orionart; 2018.(in Serbian)
 22. Annweiler C, Beauchet O. Vitamin D-mentia: randomized clinical trials should be the next step. *Neuroepidemiology*. 2011;37(3-4):249-58.
 23. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *The FASEB Journal*. 2014;28(6):2398-413.
 24. Gilmore JH, Smith LC, Wolfe HM, Hertzberg BS, Smith JK, Chescheir NC, Evans DD, Kang C, Hamer RM, Lin W, Gerig G. Prenatal mild ventriculomegaly predicts abnormal development of the neonatal brain. *Biological psychiatry*. 2008;64(12):1069-76.
 25. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *The FASEB Journal*. 2015;29(6):2207-22.
 26. Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2015;29(6):522-8.
 27. Beard RS, Reynolds JJ, Bearden SE.

Hyperhomocysteinemia increases permeability of the blood-brain barrier by NMDA receptor-dependent regulation of adherens and tight junctions. *Blood*. 2011;118:2007-2014.

28. Scott JM, Weir DG. Folic acid, homocysteine and one-carbon metabolism: a review of the essential biochemistry. *Journal of cardiovascular risk*. 1998;5(4):223-7.
29. Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2007;4(2):143-9.
30. Petras M, Tatarkova Z, Kovalska M, Mokra D, Dobrota D, Lehotsky J, Drgova A. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(1):15-23.
31. Tanriverdi H, Evrengul H, Enli Y, Kuru O, Selecı D, Tanriverdi S, Tuzun N, Kaftan HA, Karabulut N. Effect of homocysteine-induced oxidative stress on endothelial function in coronary slow-flow. *Cardiology*. 2007;107(4):313-20.
32. Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS letters*. 2006;580(13):2994-3005.
33. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C, Scott JM. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clinical chemistry*. 2004;50(1):3-2.
34. Bala KA, Doan M, Kaba S, Mutluer T, Aslan O, Doan SZ. Hormone disorder and vitamin deficiency in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorders (ASDs). *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016;29(9):1077-82.
35. Bradstreet JJ, Smith S, Baral M, Rossignol DA. Biomarker-guided interventions of clinically relevant conditions associated with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Altern Med Rev*. 2010;15(1):15-32.
36. Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F, Loaldi A, Bortone L, Novembrino C, De Franceschi M, Belardinelli R, Guazzi MD. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. *Clinical chemistry*. 2001;47(5):887-92.
37. Karababa F, Savas SN, Selek S, Cicek E, Cicek EI, Asoglu M, Bayazit H, Kandemir H, Kati M, Ulas T. Homocysteine levels and oxidative stress parameters in patients with adult ADHD. *Journal of attention disorders*. 2017;21(6):487-93.
38. Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2010;34(8):1491-4.
39. World Health Organization. Worldwide prevalence of anemia 1993–2005: WHO global database on anemia/Edited by Bruno de Benoist. Ines Egli and Mary Cogswell: Erin McLean. 2008.
40. Beard J. Iron Deficiency Alters Brain Development and Functioning, 2. *The Journal of nutrition*.

- 2003;133(5):1468S-72S.
41. Beard Jr RS, Bearden SE. Vascular complications of cystathionine -synthase deficiency: future directions for homocysteine-to-hydrogen sulfide research. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010;300(1):H13-26.
 42. Erikson KM, Syversen T, Steinnes E, Aschner M. Globus pallidus: a target brain region for divalent metal accumulation associated with dietary iron deficiency. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2004;15(6):335-41.
 43. Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004;5(11):863.
 44. Kieling C, Goncalves RR, Tannock R, Castellanos FX. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2008;17(2):285-307.
 45. Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert T. Longlasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutrition reviews*. 2006;64:S34-43.
 46. Sever Y, Ashkenazi A, Tyano S, Weizman A. Iron treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*. 1997;35(4):178-80.
 47. Soldin OP, Bierbower LH, Choi JJ, Choi JJ, Thompson-Hoffman S, Soldin SJ. Serum iron, ferritin, transferrin, total iron binding capacity, hs-CRP, LDL cholesterol and magnesium in children; new reference intervals using the Dade Dimension Clinical Chemistry System. *Clinica chimica acta*. 2004;342(1-2):211-7.
 48. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2004;158(12):1113-5.
 49. Bryan J, Osendarp S, Hughes D, Calvaresi E, Baghurst K, van Klinken JW. Nutrients for cognitive development in school-aged children. *Nutrition reviews*. 2004;62(8):295-306.
 50. Abedi E, Sahari MA. Longchain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food science & nutrition*. 2014;2(5):443-63.
 51. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids and the brain: from infancy to aging. *Neurobiology of aging*. 2005;26(1):98-102.
 52. Pavlović DM. Omega 3 fatty acids in health and disease. Belgrade: Orion Art, 2012. (in Serbian)
 53. Zelcer M, Goldman RD. Omega-3 and dyslexia: Uncertain connection. *Canadian Family Physician*. 2015;61(9):768-70.

Dragan Pavlović

Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Univerzitet u Beogradu, Srbija

dpavlovic53@hotmail.com