

# **Voeding en psychische gezondheid gedurende de levensloop**



**Synthese van wetenschappelijke kennis en inventarisatie  
van toepassing in de praktijk**



**Anke Oenema | Dennis de Ruijter | Inge van der Wurff |  
Renate de Groot | Claudia Vingerhoets | Therese van Amelsvoort |  
Bart Rutten | Sandra Mulkens | Sebastian Köhler | Annemie Schols**



# Voeding en psychische gezondheid gedurende de levensloop

Synthese van wetenschappelijke kennis en inventarisatie van toepassing in de praktijk

Mogelijk gemaakt door  ZonMw

## Auteurs

Dr. Anke Oenema<sup>1</sup>, dr. Dennis de Ruijter<sup>1</sup>, dr. Inge van der Wurff<sup>2</sup>, Prof.dr. Renate de Groot<sup>2</sup>, dr. Claudia Vingerhoets<sup>3</sup>, Prof.dr. Therese van Amelsvoort<sup>3</sup>, Prof.dr. Bart Rutten<sup>3</sup>, Prof.dr. Sandra Mulken<sup>4</sup>, dr. Sebastian Köhler<sup>3</sup>, Prof.dr. Annemie Schols<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Maastricht University Medical Centre, vakgroep Gezondheidsbevordering, School of Nutrition and Translational Research in Metabolism (NUTRIM)

<sup>2</sup> Open Universiteit Nederland, faculteit Psychologie en Onderwijswetenschappen, Welten Instituut – Onderzoekscen- trum voor Leren, Doceren en Technologie.

<sup>3</sup> Maastricht University Medical Centre, vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie, School for Mental Health and Neuro- science (MHeNS)

<sup>4</sup> Maastricht University, capaciteitsgroep Klinische Psychologische wetenschappen en vakgroep Psychiatrie en Neu- ropsychologie, onderzoeksschool Experimentele Psychopathologie (EPP) en School for Mental Health and Neuroscience (MHeNS)

<sup>5</sup> Maastricht University Medical Centre, vakgroep Longziekten, School of Nutrition and Translational Research in Metabo- lism (NUTRIM)

 Maastricht University

 Maastricht UMC+

 NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism

Open Universiteit  
www.ou.nl 

MHeNS school for mental health and neuroscience

EXPERIMENTAL PSYCHOPATHOLOGY 

©2019, Maastricht University

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze ook zonder voorafgaande toestemming van de auteurs.

Contact: [a.oenema@maastrichtuniversity.nl](mailto:a.oenema@maastrichtuniversity.nl)

Vormgeving: Anna Bosselaar | Zoiets Communicatie | [www.zoiets.com](http://www.zoiets.com)

# Inhoudsopgave

<b>Gebruikte afkortingen en concepten</b>	<b>vi</b>
<b>Voorwoord</b>	<b>vii</b>
<b>1   Inleiding op de kennissynthese</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Voeding en psychische gezondheid</b>	<b>2</b>
<b>1.2 Afbakening</b>	<b>2</b>
1.2.1 Een levensloopbenadering	2
1.2.2 Aandoeningen per levensfase	3
1.2.3 Voeding	3
1.2.4 Voedingsadvies in de zorgpraktijk	4
1.2.5 Een brede benadering	4
<b>1.3 Doelen van de kennissynthese</b>	<b>5</b>
<b>1.4 Leeswijzer</b>	<b>5</b>
<b>2   Methodologie systematisch literatuuronderzoek</b>	<b>7</b>
<b>2.1 Inleiding</b>	<b>8</b>
<b>2.2 Methoden</b>	<b>8</b>
2.2.1 Zoekstrategie	8
2.2.2 In- en exclusiecriteria	8
2.2.3 Artikelselectie	9
2.2.4 Review-van-reviews of 'umbrella' review	9
2.2.5 Update van reviews of review van originele artikelen	10
<b>2.3 Sterkte van bewijs</b>	<b>11</b>
2.3.1 Onderbouwing conclusies en aanbevelingen	12
<b>3   Voeding in relatie tot psychische aandoeningen</b>	
Kindertijd	13
<b>3.1 Inleiding</b>	<b>14</b>
<b>3.2 Prenatale voeding en psychische aandoeningen in de kindertijd</b>	<b>14</b>
3.2.1 Kwaliteit van voeding	14
3.2.2 Vitaminen, mineralen en vetzuren	15
<b>3.3 Voeding tijdens de kindertijd en psychische aandoeningen in de kindertijd</b>	<b>18</b>
3.3.1 ADHD	18
3.3.2 Autismespectrumstoornissen	23
3.3.3 Depressieve stoornissen	27
<b>3.4 Algemene reflectie</b>	<b>29</b>
<b>4   Voeding in relatie tot psychische aandoeningen</b>	
Adolescentie	37
<b>4.1 Inleiding</b>	<b>38</b>
<b>4.2 Voedingspatronen en nutriënten in relatie tot depressieve stoornissen</b>	<b>38</b>

4.2.1	Voedingspatronen	38
4.2.2	Vetzuren in relatie tot depressieve en bipolaire stoornissen	41
4.2.3	Vitaminen en mineralen	42
<b>4.3</b>	<b>Voedingspatronen en nutriënten in relatie tot angststoornissen</b>	<b>46</b>
4.3.1	Voedingspatronen	46
4.3.2	Vetzuren	47
4.3.3	Vitaminen en mineralen	48
<b>4.4</b>	<b>Voeding in relatie tot UHR en psychotische stoornissen</b>	<b>49</b>
4.4.1	Voedingspatronen in relatie tot psychotische stoornissen	49
4.4.2	Vetzuren in relatie tot psychotische stoornissen	49
4.4.3	Vitaminen en mineralen in relatie tot psychotische stoornissen	50
<b>4.5</b>	<b>Algemene reflectie</b>	<b>51</b>
<b>5</b>	<b>Voeding in relatie tot psychische aandoeningen</b>	
	Volwassenen	57
<b>5.1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>58</b>
<b>5.2</b>	<b>Voedingspatronen en nutriënten in relatie tot depressieve stoornissen</b>	<b>58</b>
5.2.1	Voedingspatronen en depressieve stoornissen	58
5.2.2	Vetzuren en depressieve stoornissen	61
5.2.3	Vitaminen en mineralen en depressieve stoornissen	64
<b>5.3</b>	<b>Voedingspatronen en nutriënten in relatie tot angststoornissen</b>	<b>68</b>
5.3.1	Voedingspatronen en angststoornissen	68
5.3.2	Vetzuren en angststoornissen	69
5.3.3	Vitaminen en mineralen en angststoornissen	69
<b>5.4</b>	<b>Voedingspatronen en nutriënten in relatie tot psychotische stoornissen</b>	<b>70</b>
5.4.1	Voedingspatronen en psychotische stoornissen	70
5.4.2	Vetzuren en psychotische stoornissen	70
5.4.3	Vitaminen en mineralen en psychotische stoornissen	70
<b>5.5</b>	<b>Algemene reflectie</b>	<b>71</b>
<b>6</b>	<b>Voedingsadvies in Nederlandse zorgstandaarden en richtlijnen voor de behandeling van psychische aandoeningen</b>	<b>79</b>
<b>6.1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>80</b>
<b>6.2</b>	<b>Methoden</b>	<b>80</b>
6.2.1	Selectie van zorgstandaarden en richtlijnen	80
6.2.2	Inhoudsanalyse van de zorgstandaarden en richtlijnen	80
<b>6.3</b>	<b>Resultaten</b>	<b>81</b>
6.3.1	Geselecteerde zorgstandaarden en richtlijnen	81
6.3.2	Inhoudsanalyse zorgstandaarden en richtlijnen kinderen en jeugdigen	82
6.3.3	Inhoudsanalyse zorgstandaarden en richtlijnen volwassenen	83
<b>6.4</b>	<b>Reflectie en conclusies</b>	<b>85</b>

<b>7</b>	<b>Toepassing voedingsadvies in de praktijk</b>	<b>89</b>
7.1	Inleiding	90
7.2	Methoden	90
7.2.1	Onderzoeksopzet	90
7.2.2	Deelnemers en werving	90
7.2.3	Procedure	91
7.2.4	Metingen	91
7.2.5	Analyse	91
7.3	Resultaten	92
7.3.1	Kenmerken van de deelnemers	92
7.3.2	Welke voedingsadviezen worden gegeven?	92
7.3.3	Resultaten brainstorm – redenen om wel of geen voedingsadvies te geven	92
7.3.4	Resultaten clustering	92
7.3.5	Resultaten beoordeling op belangrijkheid en veranderbaarheid	93
7.4	Reflectie en conclusies	94
<b>8</b>	<b>Samenvatting, kennisintegratie en aanbevelingen voor onderzoek en praktijk</b>	<b>99</b>
8.1	Inleiding	100
8.2	Samenvatting van de belangrijkste bevindingen	100
8.2.1	Relatie voeding en psychische aandoeningen	100
8.2.2	Voedingsadvies in zorgstandaarden en behandelrichtlijnen	103
8.2.3	Toepassing van voedingsadvies in de zorgpraktijk	104
8.3	Integratie	104
8.3.1	Stand van de kennis	104
8.3.2	Levensloop	105
8.3.3	Wetenschappelijke evidentie en voedingsadviezen in de zorgpraktijk	106
8.4	Aanbevelingen	106
8.4.1	Aanbevelingen voor de praktijk	106
8.4.2	Aanbevelingen voor onderzoek	107
8.5	Beperkingen	110
8.6	Tot slot	110
<b>Bijlage 1</b>	<b>Tabellen bij hoofdstuk 3</b>	<b>113</b>
<b>Bijlage 2</b>	<b>Tabellen bij hoofdstuk 4</b>	<b>149</b>
<b>Bijlage 3</b>	<b>Tabellen bij hoofdstuk 5</b>	<b>171</b>
<b>Bijlage 4</b>	<b>Tabellen bij hoofdstuk 6</b>	<b>205</b>
<b>Bijlage 5</b>	<b>Expertmeeting en deelnemers</b>	<b>213</b>

## Gebruikte afkortingen en concepten

- AA** Arachidonic acid/arachidonzuur
- ADD** Attention deficit disorder
- ADHD** Attention deficit hyperactivity disorder
- ALA**  $\alpha$ -Linolenic acid/alfa-linoleenzuur
- Angststoornissen** Angststoornissen, inclusief posttraumatische stressstoornis en angstklachten
- ASS** Autismespectrumstoornissen
- CC** Case-control
- CI** Confidence interval
- CINAHL** Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
- COPD** Chronic obstructive pulmonary disease
- CS** Cross-sectioneel
- Depressieve stoornissen** Depressieve (unipolaire) stoornissen en bipolaire stoornissen
- DHA** Docosahexaenoic acid/docosahexaeenzuur
- DNA** Desoxyribo nucleic acid
- DPA** Docosapentaenoic acid/docosapentaeenzuur
- DSM** Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders
- EPA** Eicosapentaenoic acid/eicosapentaeenzuur
- ES** Effect size
- GGZ** Geestelijke gezondheidszorg
- GI** Glycemic index/glycemische index
- GL** Glycemic load/glycemische lading
- GRADE** Grading of recommendations assessment, development and evaluation
- HIV** Human immunodeficiency virus
- HR** Hazard ratio
- JGZ** Jeugdgezondheidszorg
- MeSH** Medical Subject Headings
- NHG** Nederlands Huisartsen Genootschap
- N-3/N-6 vetzuren** Omega-3/6 vetzuren, meervoudig onverzadigde vetzuren
- NVvP** Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
- OR** Odds ratio
- POH-GGZ** Praktijkondersteuner huisartsen geestelijke gezondheid
- PUFA** Polyunsaturated fatty acid/meervoudig onverzadigd vetzuur
- PRISMA** Prevention and Recovery Information System for Monitoring and Analysis
- Psychotische stoornissen** Psychotische stoornissen, inclusief psychose en schizofrenie
- PTSS** Posttraumatische stressstoornis
- RCT** Randomized controlled trial/gerandomiseerd en gecontroleerd experiment
- RR** Relative risk/relatief risico
- SMD** Standardized mean difference
- Trial** Experiment zonder controlegroep/zonder randomisatie
- WHO** World Health Organization



## Voorwoord

Deze kennissynthese is uitgevoerd naar aanleiding van de vraag vanuit ZonMw om in kaart te brengen wat er bekend is over de relatie tussen voedingspatronen en psychische aandoeningen en wat er bekend is over de toegevoegde waarde van voedingsinterventies als ondersteuning bij de behandeling van psychische aandoeningen. In deze kennissynthese geven wij een systematisch overzicht van de huidige wetenschappelijke kennis over de relatie tussen voeding en verschillende psychische aandoeningen in drie verschillende levensfasen (prenataal en kinderleeftijd, adolescentie, volwassenheid). Daarnaast hebben we geïnventariseerd óf en welke voedingsadviezen in de praktijk worden gegeven aan patiënten met psychische aandoeningen. Op basis van deze analyses zijn aanbevelingen gedaan voor de praktijk en voor verder onderzoek.

Buiten het projectteam hebben verschillende mensen een waardevolle bijdrage geleverd aan specifieke onderdelen van de kennissynthese. We willen deze mensen hartelijk bedanken voor hun bijdrage. Om te beginnen bedanken wij Gregor Franssen voor de deskundige ondersteuning bij het ontwikkelen van de zoekstrategie voor het systematische literatuuronderzoek en Slavi Stoyanov voor zijn expertise en hulp bij het opzetten en uitvoeren van de Group Concept Mapping studie. Veel dank gaat ook uit naar Ernieson Tromp, Nicole Smeets en Mara Kirschner voor hun assistentie bij het screenen van duizenden titels en abstracts voor het systematische literatuuronderzoek. Daarnaast bedanken wij de deelnemers aan de Group Concept Mapping studie voor het delen van hun ideeën en voor de geïnvesteerde tijd. Zonder hen had deze studie niet plaats kunnen vinden. De inhoudsdeskundigen die deelnamen aan de expertmeeting op 30 november 2018 in Utrecht bedanken wij hartelijk voor de waardevolle input tijdens die bijeenkomst. Ten slotte bedanken we Anna Bosselaar van Zoiets Communicatie voor de vormgeving van dit rapport en ZonMw voor de financiering van het project.

Anke Oenema, namens het projectteam.

Maastricht, 23 september 2019



# 1 | Inleiding op de kennissynthese

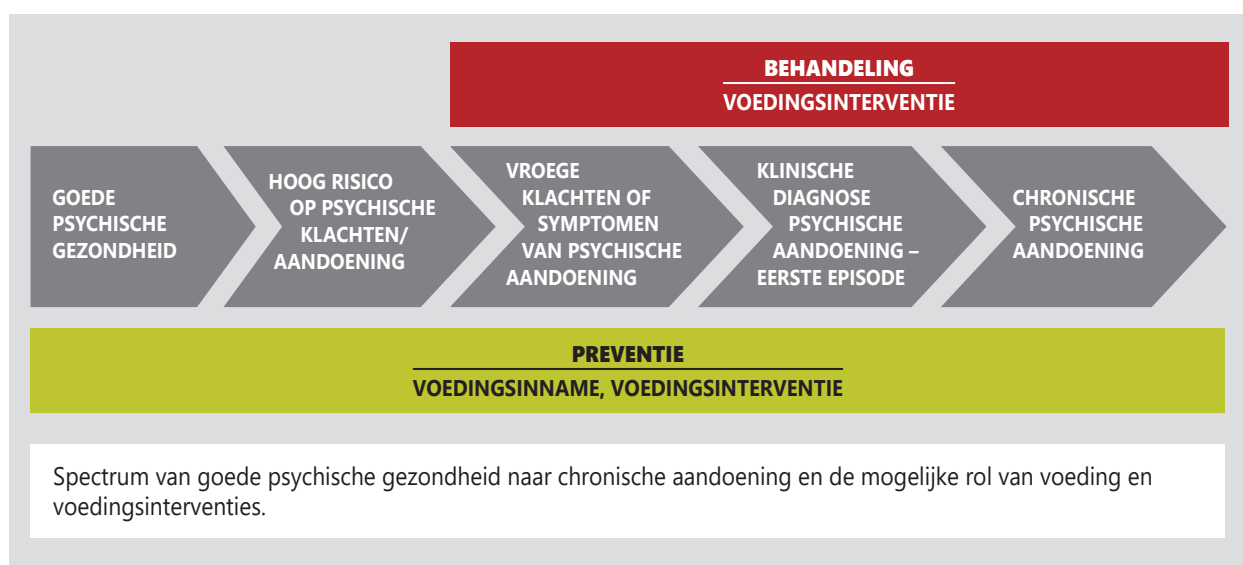


## 1.1 Voeding en psychische gezondheid

Gezonde voeding is van belang bij het voorkómen en behandelen van chronische ziekten zoals diabetes, hart- en vaatziekten en sommige vormen van kanker. Hierover bestaat overeenstemming op basis van wetenschappelijke kennis. Minder duidelijkheid, en meer debat, is er over de rol van voeding in de preventie en behandeling van psychische aandoeningen.

Naar de relatie tussen voeding en psychische gezondheid is veel wetenschappelijk onderzoek verricht, maar het ontbreekt aan een systematisch overzicht van al die wetenschappelijke kennis. Een belangrijk doel van deze kennissynthese is daarom het verschaffen van een systematisch overzicht van de wetenschappelijke kennis over de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen. Een dergelijk overzicht biedt inzicht in de richting, sterkte en consistentie van verbanden en legt kennishiaten bloot. Ook kunnen uit dit overzicht mogelijk aanbevelingen voor toepassing in de praktijk worden afgeleid en kan de basis worden gelegd voor beleid en verder wetenschappelijk onderzoek.

Voeding zou een rol kunnen spelen in het volledige spectrum van psychische gezondheid (zie onderstaande figuur). In alle fases van dit spectrum – goede psychische gezondheid, hoog risico op klachten, vroege klachten of symptomen, een eerste klinische episode tot een chronische psychische aandoening – zou voeding invloed kunnen hebben op het risico op, dan wel het beloop van, een psychische aandoening. Daarnaast kan voeding mogelijk ook de behandeling ondersteunen wanneer vroege klachten of een gediagnostiseerde aandoening bestaan.



Om inzicht te krijgen in de rol van voeding bij de preventie en behandeling van psychische aandoeningen is het niet voldoende om alleen het wetenschappelijke bewijs onder de loep te nemen. We moeten óók onderzoeken in hoeverre voeding en voedingsadviezen al worden toegepast bij de behandeling van psychische aandoeningen. Daarom bevat deze kennissynthese ook een analyse van voedingsadviezen in behandelrichtlijnen en zorgstandaarden, de uitvoering van die adviezen, en de redenen van zorgverleners om wel of geen voedingsadvies te geven bij de behandeling van hun cliënten met een psychische aandoening.

## 1.2 Afbakening

### 1.2.1 Een levensloopbenadering

Patronen van psychische gezondheid en (kwetsbaarheid voor) psychische aandoeningen ontwikkelen zich gedurende de levensloop. In verschillende fases van het leven zijn verschillende psychische aandoeningen prevalent. Dit levensloopperspectief moeten we dan ook meenemen bij het opstellen van

een overzicht van de wetenschappelijke kennis over de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen.

Relevante levensfasen kunnen worden onderscheiden op basis van verandering in hersenstructuren en genexpressie [1,2]. In de embryonale, foetale en vroege postnatale fase wordt de basis gelegd voor de hersenstructuur en voor hersenfuncties die zich verder ontwikkelen gedurende de kindertijd. Voeding is in die fase onder andere belangrijk als bouwsteen voor celmembranen, enzymen en neurotransmitters die een goede hersenontwikkeling en hersenfunctie mogelijk maken [3].

In de adolescentie rijpen de hersenen verder en bereiken de eindfase van ontwikkeling. De fase van hersenrijping en -ontwikkeling loopt door tot ongeveer 25 jaar [4]. Vanuit een ontwikkelingsperspectief wordt de adolescentie daarom gedefinieerd als de fase tussen 12 en 25 jaar. Dit is een zeer kwetsbare periode in het leven, waarin veel psychische aandoeningen zich voor het eerst openbaren [5]. Voeding zou een rol kunnen spelen bij de reductie van het risico op psychische aandoeningen en bij de preventie van een eerste episode van een aandoening in deze levensfase.

De volwassenheid kenmerkt zich door behoud van hersenfunctie en het voorkómen en vertragen van degeneratie. In deze fase zou voeding een rol kunnen spelen om hersenfunctie in stand te houden en bij het voorkómen en behandelen van psychische aandoeningen.

In lijn met het bovenstaande onderscheiden we in deze kennissynthese drie levensfasen:

- 1) het vroege leven (prenataal en kindertijd);
- 2) de adolescentie (12–25 jaar);
- 3) de volwassenheid (>25 jaar).

Binnen deze drie levensfasen worden de psychische aandoeningen met de hoogste prevalentie en/of hoogste ziektelast onderzocht.

## 1.2.2 Aandoeningen per levensfase

In de kindertijd leveren ontwikkelingsstoornissen zoals ADHD/ADD en autismspectrumstoornissen (ASS) een belangrijke bijdrage aan de ziektelast. Daarnaast komen ook depressieve klachten en angstklachten op jonge leeftijd voor [6]. In onze kennissynthese staan voor deze levensfase ADHD/ADD, ASS, depressieve stoornissen/klachten en angststoornissen/-klachten dan ook centraal.

De adolescentie is een fase van enorme groei, ontwikkeling en transitie. Het is ook de levensfase met een piek in ziektelast door psychische aandoeningen. Dit komt doordat de last ten gevolge van ontwikkelingsstoornissen hier samenkomt met eerste episodes van psychische aandoeningen zoals depressieve stoornissen, angststoornissen en psychotische stoornissen [5,7,8]. Deze laatste drie stoornissen zijn echter de aandoeningen met de hoogste ziektelast in deze levensfase en staan daarom centraal.

Ook in de volwassenheid zijn depressieve stoornissen, angststoornissen en psychotische stoornissen de aandoeningen met de hoogste ziektelast [5,6,9]. In de latere volwassenheid zal het minder vaak gaan om eerste episodes en vaker om recidiverende of chronische psychische aandoeningen. Daarnaast komen psychische aandoeningen later in de volwassenheid en tijdens verdere veroudering vaker in onderlinge combinatie voor, alsook in combinatie met chronische lichamelijke aandoeningen zoals hart- en vaatziekten, kanker, diabetes en COPD. Waar mogelijk kijken we in de kennissynthese specifiek naar comorbiditeit van psychische aandoeningen met chronische lichamelijke aandoeningen.

## 1.2.3 Voeding

Tot nu toe is steeds de term 'voeding' gebruikt. Dit is echter een zeer breed begrip dat verdere afbakening vraagt. Deze kennissynthese richt zich specifiek op voedingspatronen en een selectie van macro- en micronutriënten.

De focus op voedingspatronen komt voort uit de specifieke vraag van ZonMw, maar ook uit het gegeven dat mensen geen losse voedingsmiddelen eten, maar dit combineren binnen een voedings-

patroon. Deze combinatie van voedingsmiddelen en nutriënten in een voedingspatroon zal sterker kunnen samenhangen met (het risico op) psychische aandoeningen dan losse voedingsmiddelen, voedingsgroepen of nutriënten. Het is daarom belangrijk om naar het geheel te kijken en niet alleen naar de losse onderdelen.

Binnen de voedingspatronen wordt een onderscheid gemaakt tussen gezonde en ongezonde voedingspatronen. Gezonde voedingspatronen zouden een gunstig effect kunnen hebben op de psychische gezondheid. Mogelijk kunnen ze voorkómen dat psychische aandoeningen ontstaan, recidiveren en chronisch worden. Ongezonde voedingspatronen daarentegen zouden een ongunstig effect kunnen hebben op het ontstaan of beloop van psychische aandoeningen.

Onder gezonde voedingspatronen verstaan we in deze kennissynthese onder andere: eten volgens de richtlijnen goede voeding, voeding die bestaat uit vooral plantaardige bestanddelen (groente en fruit), een mediterraan voedingspatroon en variaties daarop. Onder ongezonde voedingspatronen vallen een westers voedingspatroon met veel snacks, fastfood en voorbewerkt voedsel. Naast gezonde en ongezonde voedingspatronen is het ook relevant om naar specifieke diëten te kijken, zoals energiearm, glutenvrij en andere deficiëntiediëten, met name in relatie tot ASS en ADHD.

Macronutriënten zijn belangrijk voor het opbouwen en functioneren van het lichaam. Van de drie macronutriënten (eiwitten, koolhydraten en vetten) is met name de vetzuursamenstelling in verband gebracht met het (risico op) psychische aandoeningen. De focus in deze kennissynthese ligt daarom op het onderzoeken van de relatie tussen vetzuren en psychische aandoeningen.

Ook verschillende vitaminen en mineralen (micronutriënten) zijn in verband gebracht met het (risico op) psychische aandoeningen. In deze kennissynthese nemen we een breed spectrum van vitaminen en mineralen mee om zicht te krijgen op de micronutriënten waarnaar het meeste onderzoek is gedaan en waarvoor de sterkste relaties met de psychische aandoeningen worden gevonden.

Met de kennissynthese beogen we aan te geven waar in het spectrum van psychisch gezond tot een chronische psychische aandoening voeding een rol kan spelen (zie figuur op pagina 2). Om dat te bereiken brengen we zowel de evidentie over de relatie tussen blootstelling aan voedingspatronen en nutriënten als het effect van experimentele manipulatie van voedingspatronen of nutriënten op psychische klachten of aandoeningen in kaart. Prenatale blootstelling aan voedingsstoffen hangt samen met voedingsinname van de moeder tijdens de zwangerschap. In het vroege leven (prenataal en kinderleef-tijd) onderzoeken we daarom zowel de voedingsinname van de moeder tijdens de zwangerschap als de voedingsinname van het kind in relatie tot de geselecteerde aandoeningen.

#### **1.2.4 Voedingsadvies in de zorgpraktijk**

De drie levensfasen, met daarbinnen de eerder genoemde psychische aandoeningen, staan ook centraal bij het in kaart brengen van de toepassing van voedingsadviezen in de huidige zorgpraktijk.

De zorgpraktijk is afgebakend tot Nederland en tot erkende zorgprofessionals en behandelaren die direct betrokken zijn bij de behandeling of begeleiding van mensen met psychische aandoeningen. Ook beperkt deze kennissynthese zich tot het in kaart brengen van voedingsadviezen in zorgstandaarden en richtlijnen die ontwikkeld zijn voor diezelfde setting.

#### **1.2.5 Een brede benadering**

Deze kennissynthese geeft een breed overzicht van de wetenschappelijke evidentie over de relatie tussen voedingspatronen en nutriënten en de belangrijkste psychische aandoeningen in drie verschillende levensfasen. In dit brede perspectief schuilt de kracht van de kennissynthese. Nog niet eerder werd een zo compleet overzicht gegeven van de wetenschappelijke evidentie op dit terrein. Binnen ieder specifiek onderdeel is nog veel meer detail en diepgang aan te brengen. Dit valt echter buiten het bestek van deze kennissynthese. Zij dient als basis om te kunnen vaststellen waar al voldoende evidentie is en waar nog verdere verdieping nodig is.

Ondanks de brede focus zijn er ook veel keuzes gemaakt. Zo richt de kennissynthese zich niet op de rol van ondervoeding in het ontstaan of beloop van psychische aandoeningen. Ook worden geen onderliggende mechanismen in kaart gebracht die de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen kunnen verklaren. In sommige gevallen is het echter wel nodig daar meer inzicht in te krijgen om verder onderzoek te kunnen aanbevelen naar de relatie tussen voeding en een specifieke aandoening. Dit komt dan terug in de aanbevelingen voor verder onderzoek.

### 1.3 Doelen van de kennissynthese

Het overkoepelende doel van de kennissynthese is in kaart te brengen welk wetenschappelijke bewijs bestaat over de relatie tussen voeding en een selectie van psychische aandoeningen gedurende de levensloop en een overzicht te geven van de toepassing van voeding/voedingsadviezen in de huidige zorgpraktijk.

Specifieke doelen zijn:

1. Een systematisch overzicht verschaffen van de wetenschappelijke kennis over de relatie tussen voeding (voedingspatronen en een selectie van nutriënten) en de geselecteerde psychische aandoeningen in het vroege leven (prenataal en kindertijd), de adolescentie en de volwassenheid.
2. In kaart brengen of Nederlandse zorgstandaarden en richtlijnen voor preventie en behandeling van de geselecteerde psychische aandoeningen voedingsadviezen bevatten.
3. Inventariseren of en welke voedingsadviezen in de zorgpraktijk worden gegeven en wat redenen zijn om wel of geen voedingsadvies te geven aan patiënten met psychische aandoeningen.
4. Integreren van de resultaten van de kennissynthese, conclusies trekken en aanbevelingen doen voor praktijk, beleid en onderzoek, in samenwerking met experts.

### 1.4 Leeswijzer

Het grootste deel van de kennissynthese heeft betrekking op het overzicht van de wetenschappelijke kennis over de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen in de drie levensfasen. In hoofdstuk 2 wordt de methodologie voor dit deel van de kennissynthese beschreven. De resultaten worden per levensfase gepresenteerd in de hoofdstukken 3, 4 en 5. Hoofdstuk 6 geeft weer welke voedingsadviezen voorkomen in zorgstandaarden en behandelrichtlijnen. In hoofdstuk 7 beschrijven we het onderzoek naar de toepassing van voedingsadviezen in de zorgpraktijk en de redenen van zorgprofessionals om wel of geen voedingsadvies te geven. Hoofdstuk 8 betreft de kennisintegratie. In dit hoofdstuk worden de resultaten van alle onderdelen van de kennissynthese samengevat en worden overkoepelende aanbevelingen gedaan.

Aan het einde van de hoofdstukken 3, 4 en 5 zijn telkens de resultaten van het onderzoek naar het wetenschappelijke bewijs samengevat en de belangrijkste conclusies in een kader weergegeven. Detailinformatie over de studies die zijn meegenomen in de kennissynthese is te vinden in tabellen in de bijlages.

Deze kennissynthese is tot stand gekomen door de gezamenlijke inspanningen van een projectteam. Het samenbrengen van de wetenschappelijke kennis voor de drie verschillende levensfasen is uitgevoerd door verschillende onderzoekers uit dit team. Hoewel gestreefd is naar zoveel mogelijk uniformiteit in aanpak en rapportage, zitten er verschillen in de presentatie van de resultaten in de hoofdstukken 3, 4 en 5. Deels komt dit doordat het type bewijs dat beschikbaar is voor iedere levensfase niet gelijk is en deels doordat de kennissynthese het product is van mensenwerk.

## Referenties

1. Colantuoni, C., et al., Temporal dynamics and genetic control of transcription in the human prefrontal cortex. *Nature*, 2011. 478(7370): p. 519-23.
2. Numata, S., et al., DNA methylation signatures in development and aging of the human prefrontal cortex. *American Journal of Human Genetics*, 2012. 90(2): p. 260-72.
3. Cusick, S.E. and Georgieff, M.K., The role of nutrition in brain development: The golden opportunity for the "First 1000 days". *Journal of Pediatrics*, 2016. 175: p. 16-21.
4. Mills, K.L., Structural brain development between childhood and adulthood: Convergence across four longitudinal samples. *NeuroImage*, 2016. 141: p. 273-281.
5. Whiteford, H.A., et al., Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2013. 382(9904): p. 1575-86.
6. Volksgezondheidszorg.info: <https://www.volksgezondheidszorg.info/ranglijst/ranglijst-aandoeningen-op-basis-van-ziektelast-dalys>. RIVM: Bilthoven, 2018.
7. Kessler, R.C., et al., Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 2005. 62(6): p. 593-602.
8. Wittchen, H.U., et al., The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 2011. 21(9): p. 655-79.
9. de Graaf, R., et al., Prevalence of mental disorders and trends from 1996 to 2009. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2012. 47(2): p. 203-13.



# 2 | Methodologie systematisch literatuuronderzoek



## 2.1 Inleiding

Om een systematisch overzicht te geven van de wetenschappelijke kennis over de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen in het vroege leven (prenataal en kinderleeftijd), de adolescentie (12-25 jaar) en de volwassenheid (>25 jaar) werd een systematische review van de literatuur uitgevoerd. In dit hoofdstuk beschrijven wij hoe dit literatuuronderzoek is verricht.

## 2.2 Methoden

Voor alle drie de levensfasen (vroege leven, adolescentie, volwassenheid) werd een aparte zoekstrategie uitgevoerd en de resultaten worden in afzonderlijke hoofdstukken gepresenteerd. Voor de drie levensfasen is dezelfde methodologie aangehouden en waar nodig aangepast aan specifieke kenmerken van een levensfase. De PRISMA richtlijnen [1] zijn gevolgd bij het opzetten en uitvoeren de systematische reviews.

### 2.2.1 Zoekstrategie

PubMed, PsycINFO, Web-of-Science, CINAHL, Cochrane Databases en OVID werden gebruikt om relevante artikelen gepubliceerd tot 6 juli 2018 te identificeren. De databases werden doorzocht met behulp van een uitgebreide set zoektermen. Er werd gekozen voor een brede zoekstrategie per levensfase, waar alle psychische aandoeningen en alle blootstellingen of interventies (voedingspatronen en nutriënten) in werden opgenomen.

De zoekstrategie werd ontwikkeld in samenwerking met een dataspecialist van de UM bibliotheek en bestond uit kernwoorden en synoniemen voor:

- 1) voedingspatronen (o.a. mediterraan dieet, gezonde voeding, fruit, groente, fast food) en nutriënten (vetzuren, vitamines, mineralen);
- 2) de psychische aandoeningen
  - ADHD, ASS, depressieve stoornissen, angststoornissen (bij kinderen),
  - depressieve stoornissen, angststoornissen, psychotische stoornissen, ultra-hoog risico (UHR) voor psychose (bij adolescenten),
  - depressieve stoornissen, angststoornissen en psychotische stoornissen (bij volwassenen);
- 3) levensfase (prenataal/kind, adolescentie en volwassenheid).

De zoekstrategie bestond uit Engelstalige zoektermen en er werd gezocht in titel, abstract en database specifieke indextermen (bv. Mesh-termen in PubMed, Thesaurus in PsycINFO). De zoekstrategieën werden ontwikkeld voor PubMed en vervolgens aangepast voor gebruik in de andere databases.

### 2.2.2 In- en exclusiecriteria

Studies waren geschikt voor inclusie als:

- 1) ze rapporteerden over (het risico op) één van de psychische aandoeningen die centraal staan in deze kennissynthese of vroege symptomen daarvan (bijvoorbeeld depressieve klachten of angstklachten);
- 2) de uitkomst gemeten was met een klinisch-diagnostisch of zelfrapportage instrument;
- 3) voedingspatroon en nutriëntinname werden gemeten met een kwantitatief meetinstrument;
- 4) voedingspatroon of nutriëntinname experimenteel werd gemanipuleerd door middel van suppletie, voedingsinterventie of voedingsadvies.

Systematische reviews, meta-analyses en originele studies met een kwantitatief onderzoeksdesign waren geschikt voor inclusie. Single case studies werden uitgesloten, evenals originele studies waarin alleen cross-sectionele vergelijkingen van voedingsinname of voedingsstatus tussen gezonde mensen en mensen met een psychische aandoening werden gerapporteerd en studies waarin alleen werd gekeken naar biomarkers van nutriëntinname in bloedserum, bloedcellen of andere weefsels. Deze

exclusiecriteria golden niet voor de meta-analyses en systematische reviews. Studies die in het Engels, Nederlands of Duits waren gepubliceerd waren geschikt voor inclusie.

Studies onder kinderen van 0 tot 12 jaar en studies naar prenatale blootstelling en ziekterisico in de kinderleeftijd werden geïnccludeerd bij het vroege leven (prentaal en kinderleeftijd). Studies onder jongeren van 12 tot 25 jaar werden geïnccludeerd bij de adolescentie. Studies onder volwassenen vanaf 25 jaar werden geïnccludeerd bij de volwassenheid. Studies onder kinderen én adolescenten werden geïnccludeerd bij het vroege leven als de gemiddelde leeftijd van de onderzochte groep in de kinderleeftijd lag of wanneer meer dan 80% van de onderzoeksgroep in de kinderleeftijd viel. In het omgekeerde geval werd de studie geïnccludeerd bij de adolescentie. Eenzelfde algoritme werd toegepast om te bepalen of de studie werd geïnccludeerd bij de adolescentie of de volwassenheid, wanneer de onderzochte groep beide leeftijdscategorieën omvatte. Bij onduidelijkheid over de gemiddelde leeftijd of het percentage deelnemers per leeftijdscategorie werd een studie opgenomen bij twee levensfasen.

### 2.2.3 Artikelselectie

Selectie van artikelen vond plaats door eerst de titels en daarna de abstracts te toetsen aan de in- en exclusiecriteria. De titel- en abstractscreening werd uitgevoerd door één onderzoeker. De selectie op basis van abstract werd geverifieerd door een tweede onderzoeker, die controleerde of de geëxcludeerde artikelen terecht waren uitgesloten. Wanneer er onenigheid was over exclusie van een artikel, werd het artikel bediscussieerd met een derde onderzoeker.

De artikelen die na abstractscreening overbleven werden onderverdeeld naar aandoening, blootstelling of interventie (voedingspatroon, vetzuren, vitaminen/mineralen) en type studie (systematische review/meta-analyse of originele studie).

Wanneer over een bepaald onderwerp meerdere systematische reviews en/of meta-analyses beschikbaar waren werd een review-van-reviews uitgevoerd, aangevuld met een overzicht van resultaten van studies die niet waren opgenomen in de systematische reviews of die waren verschenen na de laatste zoekdatum van de meest recente review. Als er geen bestaande systematische reviews of meta-analyses waren werden de resultaten van de losse, originele studies samengevat. De procedures van beide benaderingen worden hieronder toegelicht.

### 2.2.4 Review-van-reviews of 'umbrella' review

Een umbrella review is een review van bestaande systematische reviews of meta-analyses. Met een review van goed uitgevoerde meta-analyses of systematische reviews wordt het hoogste niveau van kennissynthese bereikt (zie de tabel op pagina 11).

Artikelen die op basis van abstract in aanmerking kwamen voor opname in een review-van-reviews werden full-tekst gescreend en definitief opgenomen, of geëxcludeerd.

#### Data-abstractie

Van iedere geïnccludeerde studie werden gegevens geabstraheerd over het type review (systematische review, meta-analyse, combinatie), het design van de geïnccludeerde studies, het aantal geïnccludeerde studies relevant voor deze kennissynthese, kenmerken van de geïnccludeerde populaties (bijv. klinisch, niet-klinisch), de psychische aandoening die werd bestudeerd, de voedingscomponent of -interventie, naam van de eerste auteur, jaar van publicatie, en resultaten.

Met betrekking tot de resultaten werden uit de meta-analyses waar mogelijk de gestandaardiseerde effectgroottes (Odds Ratio (OR), standardized mean difference, Hedges g) en betrouwbaarheidsintervallen geabstraheerd. Uit systematische reviews werden gegevens over het aantal studies met een significant effect of associatie, relatieve risico's, OR's of effectgroottes geabstraheerd.

Wanneer een systematische review meerdere blootstellingen beschreef (bijvoorbeeld meerdere macronutriënten), werden alleen de resultaten meegenomen die relevant waren voor deze kennissyn-

these. Dit betekent dat soms maar een deel van de resultaten van een systematische review is opgenomen in deze kennissynthese.

### **Datasynthese en -interpretatie**

De resultaten van de meta-analyses en systematische reviews werden op kwalitatieve manier geïntegreerd. Als er meerdere meta-analyses waren over hetzelfde onderwerp werd beschreven hoeveel van die meta-analyses een effect vonden in dezelfde richting en wat de grootte van het effect of de associatie was. Meta-analyses van RCT's of prospectieve cohortstudies dragen het meeste bij aan de bewijskracht voor het bestaan van een (causale) relatie en wegen daarmee het zwaarst (zie de tabel op pagina 11).

Bij de systematische reviews werd gekeken naar de richting en de consistentie van de bevindingen van de verschillende systematische reviews. Voor iedere systematische review werd een eindoordeel gegeven in termen van een significant gunstig effect of associatie (2/3 of meer van de geïncludeerde studies vond een effect of associatie met een gunstige uitwerking op de psychische aandoening), geen associatie of effect (geen of gemengde resultaten in de studies in de review), of een significant ongunstig effect (2/3 of meer van de geïncludeerde studies vond een ongunstige uitwerking op de psychische aandoening).

Een eindoordeel als gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als **+** (groen), geen associatie of effect als **0** (oranje), ongunstig effect of associatie als **-** (rood).

## **2.2.5 Update van reviews of review van originele artikelen**

Artikelen die op basis van abstract in aanmerking kwamen voor opname in een review of review update, werden full-tekst gescreend en definitief opgenomen, of geëxcludeerd.

### **Data-abstractie**

Van iedere geïncludeerde studie werden gegevens geabstraheerd over het design, aantal en kenmerken van de participanten, de psychische aandoening die werd bestudeerd, het gebruikte meetinstrument om de psychische aandoening vast te stellen, de voedingscomponent of -interventie, de behandeling in de controlegroep, meetmomenten, naam van de eerste auteur, jaar van publicatie en resultaten.

### **Datasynthese**

Kenmerken van de studies en de resultaten werden weergegeven in tabellen en samengevat in de tekst. De resultaten werden kwalitatief samengevat. Studies die dezelfde uitkomst en blootstelling bestudeerden werden samengenomen en er werd gekeken hoeveel studies van het totale aantal een effect of associatie in dezelfde richting vonden.

### **Kwaliteitstoetsing**

De kwaliteit van de originele studies werd beoordeeld met behulp van een kwaliteitstoetsingsinstrument voor kwantitatieve studies [2]. Dit instrument is toepasbaar voor alle soorten kwantitatieve studies. Voor deze kennissynthese werd de kwaliteitstoetsing toegepast voor RCT's en cohortstudies. De kwaliteit van cross-sectionele studies werd niet getoetst, omdat dit type studie laag scoort op niveau van bewijs (zie de tabel op pagina 11).

De componenten waarop werd getoetst zijn: selectiebias, onderzoeksdesign, correctie voor confounders, blinding, validiteit en betrouwbaarheid van meetinstrumenten, en uitval van deelnemers uit de studie. Iedere component werd beoordeeld op basis van twee vragen die konden worden gescoord op de dimensies 'ja', 'nee', of 'niet duidelijk'. De scores op de twee vragen resulteerden per component in een oordeel als sterk, matig of zwak. De oordelen van alle componenten samen vormden een eindoordeel over de kwaliteit van de studie. Een studie werd beoordeeld als sterk wanneer geen enkele component als zwak werd beoordeeld, als matig wanneer één component als zwak werd beoordeeld en als zwak wanneer twee of meer componenten als zwak werden beoordeeld.

## 2.3 Sterkte van bewijs

Om goed inzicht te krijgen in de wetenschappelijke kennis en mogelijke hiaten daarin is het ook belangrijk om te kijken naar de sterkte van het bewijs. Studies met een sterker onderzoeksdesign (goed uitgevoerde RCT's en prospectieve cohortstudies) geven sterker bewijs voor het al dan niet bestaan van (causale) relaties en interventie-effecten dan dwarsdoorsnede (cross-sectioneel) onderzoek, niet-gerandomiseerde trials en studies met simpele voor- en nameting designs. Resultaten van meerdere studies met een sterk onderzoeksdesign (systematische reviews of meta-analyses) leveren nóg sterker bewijs.

In deze kennissynthese maken wij voor de sterkte van het bewijs gebruik van de kwalificaties zeer sterk, sterk, matig sterk, zwak, zeer zwak, onvoldoende bewijs en geen bewijs. In de onderstaande tabel is een omschrijving van de verschillende kwalificaties gegeven en de manier waarop in de tekst de sterkte van het bewijs wordt aangegeven. Aangezien er nog geen criteria zoals GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) bestaan voor sterkte van bewijs uit reviews-van-reviews en meta-analyses is deze kwalificatie ontwikkeld voor deze kennissynthese, gebaseerd op al bestaande richtlijnen en criteria [3-6].

Meta-analyses van studies met een sterk onderzoeksdesign, maar een hoge heterogeniteit ( $I^2 > 75\%$ ) waarbij niet is geprobeerd om de heterogeniteit te verklaren, worden een niveau lager geplaatst in termen van sterkte van bewijs.

### Criteria voor sterkte van bewijs en gebruikte formuleringen in de tekst.

Kwalificatie en omschrijving	Formulering sterkte van bewijs in de tekst
<b>Zeer sterk</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta-analyse van studies met een sterk onderzoeksdesign (RCT's, prospectieve cohortstudies) en <math>\geq 5</math> studies</li> </ul>	<i>Zeer sterk bewijs voor...</i>
<b>Sterk</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematische reviews van studies met een sterk onderzoeksdesign (RCT's, prospectieve cohortstudies) en <math>\geq 5</math> studies</li> </ul>	<i>Sterk bewijs voor...</i>
<b>Matig sterk</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grote en goed uitgevoerde RCT's</li> <li>• Prospectieve cohortstudies</li> <li>• Meta-analyses en systematische reviews van studies met sterke en zwakke onderzoeksdesigns (RCT's, prospectieve cohortstudies én cross-sectionele of case-control studies)</li> <li>• Systematische reviews en meta-analyses met <math>&lt; 5</math> studies met een sterk design (RCT, prospectieve cohortstudie)</li> </ul>	<i>Matig sterk bewijs voor...</i>
<b>Zwak</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta-analyses en systematische reviews van studies met een zwak onderzoeksdesign (cross-sectionele studies, interventiestudies zonder controlegroep)</li> <li>• Niet gerandomiseerde trials</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mogelijke associatie/effect op basis van studies met een zwak onderzoeksdesign</i></li> <li>• <i>Geen aanwijzingen voor associatie/effect op basis van studies met een zwak onderzoeksdesign</i></li> </ul>
<b>Zeer zwak</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cross-sectionele studies</li> <li>• Case-control studies</li> <li>• Interventiestudies zonder controlegroep</li> <li>• Open label trials</li> <li>• Kleine en/of slecht uitgevoerde RCT's</li> <li>• Meta-analyses en systematische reviews van zeer gemengde studies (bijv. studies met verschillende uitkomstmaten, verschillende blootstellingen en verschillende designs)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mogelijke associatie/effect op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign</i></li> <li>• <i>Geen aanwijzingen voor associatie/effect op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign</i></li> </ul>
<b>Geen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen studies uitgevoerd</li> </ul>	<i>Nog onvoldoende bewijs voor...</i>

### 2.3.1 Onderbouwing conclusies en aanbevelingen

Op basis van de resultaten van de gevonden meta-analyses, systematische reviews en losse studies worden conclusies getrokken en aanbevelingen gegeven voor onderzoek en praktijk. Aanbevelingen voor de praktijk worden alleen gegeven wanneer er matig sterk tot zeer sterk bewijs is.

Er worden alleen conclusies getrokken als er ten minste vijf individuele studies zijn die een bepaalde associatie of effect bestuderen of als er een of meerdere reviews/meta-analyses met minimaal vijf studies zijn.

Conclusies worden gebaseerd op het bewijs uit meta-analyses, systematische reviews en aanvullende losse studies (d.w.z. studies die niet in de reviews of meta-analyses zijn opgenomen). Wanneer de resultaten van de losse studies in lijn zijn met de resultaten van de systematische reviews en meta-analyses worden de conclusies gebaseerd op de reviews en meta-analyses. Alleen wanneer er meerdere meta-analyses van studies met een sterk onderzoeksdesign zijn die een effect of associatie in dezelfde richting vinden wordt geconcludeerd dat er 'zeer sterk bewijs' is voor een associatie of effect. Wanneer er slechts één meta-analyse is, worden de conclusies gebaseerd op de resultaten van de systematische reviews en deze meta-analyse. Het kan dan voorkomen dat de conclusie een range bevat, bijvoorbeeld 'er is sterk (op basis van reviews) tot zeer sterk (op basis van meta-analyse) bewijs voor een associatie of effect'.

#### Referenties

1. Liberati, A., et al., The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 2009. 339: p. b2700.
2. National Collaborating Centre for Methods and Tools, Quality assessment tool for quantitative studies. Hamilton, ON: McMaster University, 2008. (Updated 03 October, 2017) Retrieved from <http://www.nccmt.ca/resources/search/14>.
3. Lunny, C., et al., Toward a comprehensive evidence map of overview of systematic review methods: paper 1-pur-pose, eligibility, search and data extraction. *Systematic Reviews*, 2017. 6(1): p. 231.
4. Lunny, C., et al., Toward a comprehensive evidence map of overview of systematic review methods: paper 2-risk of bias assessment; synthesis, presentation and summary of the findings; and assessment of the certainty of the evidence. *Systematic Reviews*, 2018. 7(1): p. 159.
5. Cooper, H. and A.C. Koenka, The overview of reviews: unique challenges and opportunities when research syntheses are the principal elements of new integrative scholarship. *American Psychologist*, 2012. 67(6): p. 446-62.
6. Berkman, N.D., et al., Grading the strength of a body of evidence when assessing health care interventions: an EPC update. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2015. 68(11): p. 1312-24.

3

# Voeding in relatie tot psychische aandoeningen

Kindertijd



## 3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk ligt de focus op de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen in de kindertijd. Het gaat hierbij zowel om voeding tijdens de zwangerschap (hierna: prenatale voeding) als om voeding tijdens de kindertijd. De drie meest voorkomende psychische aandoeningen in de kindertijd zijn ADHD/ADD, autismespectrumstoornissen (ASS) en depressieve stoornissen. Daarom zijn dit de aandoeningen die aan bod komen in het literatuuronderzoek met betrekking tot deze levensfase.

Ook voor dit deel van het literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van de zoekstrategieën zoals in hoofdstuk 2 beschreven. Daarnaast is een extra exclusie criterium toegepast. Veel studies bij kinderen gebruiken zeer generieke vragenlijsten zoals de Child Behaviour Checklist (CBCL) en de Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ). Artikelen die alleen dergelijke generieke vragenlijsten als uitkomstmaat hebben, zijn niet meegenomen in de review.

We hebben hierop echter een uitzondering gemaakt voor:

- studies over de associatie tussen prenatale voedingsfactoren en het ontwikkelen van een van de psychische aandoeningen;
- studies over de relatie tussen voeding tijdens de kindertijd en depressieve klachten/stoornissen bij kinderen.

Voor deze onderdelen zijn studies die de CBCL of SDQ als uitkomstmaat gebruikten wel meegenomen vanwege de zeer beperkte beschikbaarheid van studies naar deze associaties.

In dit hoofdstuk bespreken we allereerst integraal de relatie tussen prenatale voeding en de drie psychische aandoeningen in de kindertijd. In het tweede deel van dit hoofdstuk ligt de focus op voeding tijdens de kindertijd. Hierbij komen achtereenvolgens ADHD, ASS en depressie, en de mogelijke verbanden met voedingspatronen, diëten, vetzuren en specifieke nutriënten aan de orde.

## 3.2 Prenatale voeding en psychische aandoeningen in de kindertijd

In totaal zijn drie meta-analyses [1-3] en zes systematische reviews [4-9] gevonden waarin gekeken werd naar de relatie tussen prenatale voeding en psychische aandoeningen in de kindertijd (zie Bijlage 1, Tabel 1). In één van deze meta-analyses/reviews lag de focus op ADHD [3], in vijf op ASS [2,4,5,6,8], en in drie op meerdere aandoeningen [1,7,9]. In één meta-analyse/review werd gekeken naar de associatie met kwaliteit van de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap [1], in vijf naar het verband met foliumzuur [2,4,5,6,9], in vier naar het verband met vitamine D [3,7-9], in één naar visolie-inname [9] en in één naar phosphatidylcholinesuppletie [9]. Additioneel zijn vijf losse studies gevonden die in geen enkele meta-analyse of systematische review waren opgenomen. In deze losse studies werd gekeken naar de relatie tussen prenatale voeding en ADHD tijdens de kindertijd [10-14] (zie Bijlage 1, Tabel 2). Verder zijn 18 losse studies gevonden waarin gekeken werd naar de relatie tussen prenatale voeding en ASS tijdens de kindertijd [15-32] (zie Bijlage 1, Tabel 3).

### 3.2.1 Kwaliteit van voeding

De enige beschikbare meta-analyse rondom kwaliteit van de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap relateerde deze aan de affectieve staat van het kind [1] (zie Bijlage 1, Tabel 1). Affectieve staat kan worden beschouwd als een indicator voor de drie psychische aandoeningen die in de huidige review worden meegenomen. Deze meta-analyse includeerde acht studies met zeer diverse designs, een variëteit aan uitkomstmaten en zeer diverse voedingspatronen, wat de onderlinge vergelijkbaarheid zeer complex en bijna onmogelijk maakt. Er was dan ook sprake van significante heterogeniteit tussen de opgenomen studies ( $I^2=76%$  voor affectieve domein). De auteurs concludeerden dat er een klein maar significant verband was tussen de kwaliteit van de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap en affectieve uitkomsten bij het kind. Meer specifiek was betere kwaliteit van voeding



geassocieerd met minder sociaal-emotioneel en externaliserend probleemgedrag. **Samenvattend is er een mogelijke associatie tussen betere kwaliteit van de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap en lagere rapportage van affectieve problemen in de kindertijd (een indicator voor alle drie de psychische aandoeningen: ADHD, ASS en depressie), gebaseerd op studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.** Meer onderzoek is nodig om te bepalen welk aspect van het voedingspatroon van de moeder een rol zou kunnen spelen en met welke specifieke psychische aandoening dit geassocieerd is.

### 3.2.2 Vitaminen, mineralen en vetzuren

#### Foliumzuur

Eén meta-analyse [2] en vier systematische reviews [4-6,9] werden gevonden waarin de relatie werd onderzocht tussen foliumzuurinname tijdens de zwangerschap en psychische aandoeningen in de kindertijd (zie Bijlage 1, Tabel 1). In deze meta-analyse en systematische reviews werden in totaal 16 verschillende studies opgenomen. In de meta-analyse werd gekeken naar de relatie met het ontstaan van ASS [2]. Deze meta-analyse bevatte vijf cohortstudies en zeven case control studies en liet zien dat het gebruik van foliumzuursupplementen tijdens de zwangerschap gerelateerd was aan een 23% lager risico op ASS bij het kind. Hierbij moet opgemerkt worden dat er significante heterogeniteit was tussen studies ( $I^2=59,7\%$ ,  $p=0,001$ ).

Er zijn vier systematische reviews gevonden rondom foliumzuurinname tijdens de zwangerschap en het ontstaan van ASS. Alle vier rapporteerden dat een hogere foliumzuurinname (zowel innamefrequentie als dosering) tijdens de zwangerschap geassocieerd is met een lager risico op ASS.

Zes losse studies werden gevonden naar de relatie tussen foliumzuursuppletie tijdens de zwangerschap en het ontstaan van ASS in de kindertijd. In drie van deze studies werd een gunstige associatie [17,21,22] gevonden, in twee geen significante associatie [27,16] en in één een negatieve associatie [15] (zie Bijlage 1, Tabel 2). Er werden twee losse studies gevonden naar de relatie tussen plasma foliumzuurniveau van de moeder en het ontstaan van ASS in de kindertijd [24,25] (zie Bijlage 1, Tabel 3). In één studie werd een hoger foliumzuurniveau geassocieerd met een verhoogd ASS-risico [24], de andere studie liet geen significante associatie zien tussen foliumzuurniveau en scores op een ASS-vragenlijst [25]. **Al met al kan gezegd worden dat er matig sterk bewijs is dat hogere foliumzuurinname (zowel frequentie als dosering) tijdens de zwangerschap geassocieerd is met een lagere prevalentie van ASS in de kindertijd.**

Er waren geen meta-analyses of systematische reviews beschikbaar waarin de focus lag op het verband tussen prenatale foliumzuurinname en ADHD of depressie in de kindertijd. Er werd één losse studie gevonden waarin gekeken werd naar de relatie tussen foliumzuursupplementinname, gemeten met een vragenlijst vanaf vier weken voor conceptie tot acht weken zwangerschap, en de relatie met hyperkinetic disorder, een aandoening die vaak gekarakteriseerd wordt als een bijzonder ernstige variant van ADHD [11]. In die studie werd een significante associatie gevonden tussen gebruik van foliumzuursupplementen en minder hyperactiviteit en meer emotionele problemen. **Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie worden getrokken over de associatie tussen prenatale foliumzuurinname en het ontstaan van ADHD of depressie in de kindertijd.**

#### Vitamine D

Er werden één meta-analyse en drie systematische reviews gevonden waarin de relatie werd onderzocht tussen vitamine D tijdens de zwangerschap en psychische aandoeningen in de kindertijd [3,7-9] (zie Bijlage 1, Tabel 1). In één meta-analyse [3] en één systematische review [7] werd gekeken naar de relatie tussen prenatale vitamine D en ADHD en in twee systematische reviews lag de focus op ASS [7,9]. In de meta-analyse en systematische review die focusten op de relatie tussen vitamine D tijdens de zwangerschap en ADHD in de kindertijd werden vier verschillende studies geïncludeerd. Met betrekking tot ADHD rapporteerden Khoshbakht et al. (2018) in hun meta-analyse dat een lagere

vitamine D serumwaarde bij de moeder of in het navelstrengserum geassocieerd was met een significant hoger risico op ADHD (RR=1,4, p=0,009) [3]. Er was geen heterogeniteit tussen studies ( $I^2=0,0\%$  p=0,538). De sensitiviteitsanalyse liet echter zien dat na het excluseren van één specifieke studie de totale associatie niet langer significant was. In de systematische review over ADHD [7] waren twee prospectieve cohortstudies geïncludeerd, waarvan één geen significante associatie toonde en de andere liet zien dat een hogere vitamine D status van de moeder geassocieerd was met een lager risico op ADHD-symptomen in de kindertijd. In één additionele losse studie werd gekeken naar de relatie tussen vitamine D in het serum van de moeder rond de 13de week van de zwangerschap en ADHD tijdens de kindertijd [10] (zie Bijlage 1, Tabel 2). Kinderen van moeders met een vitamine D status in het hoogste kwartiel hadden significant minder ADHD-achtige symptomen gemeten met een ADHD vragenlijst. **Samenvattend is er geen eenduidig bewijs voor een associatie tussen prenatale vitamine D status en het ontwikkelen van ADHD tijdens de kindertijd.**

In twee systematische reviews werd de relatie tussen prenatale vitamine D en ASS [8,9] in de kindertijd bekeken (zie Bijlage 1, Tabel 1). Mazehery et al. (2016) includeerden in hun systematische review één interventiestudie zonder controlegroep, waarbij moeders die al een kind hadden met ASS vitamine D suppletie kregen tijdens hun zwangerschap [8]. Moeders die vitamine D slikten hadden een lagere reoccurrence rate bij hun volgende kind dan bekend is in de literatuur. In de systematische review van Freedman et al. (2018) werd één studie gerapporteerd waarin lagere vitamine D niveaus van de moeder bij 20 weken zwangerschap en lagere niveaus in de navelstreng geassocieerd werden met hogere scores op de Social Responsiveness Scale. Verder hadden kinderen van wie de moeder bij 20 weken zwangerschap een vitamine D deficiëntie (<25 nmol/L vit D) had een hogere kans op een ASS-diagnose [9].

Het literatuuronderzoek leverde nog vier additionele losse studies op [18-20,23] (zie Bijlage 1, Tabel 3). Alle vier rapporteerden een significante associatie tussen een hogere prenatale vitamine D status met een lagere kans op ASS of een lagere score op een ASS-vragenlijst. **Samenvattend is er mogelijk een associatie tussen hogere vitamine D status van de moeder tijdens de zwangerschap en het minder vaak ontwikkelen van ASS tijdens de kindertijd, gebaseerd op studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.**

### Andere nutriënten

Er waren nog enkele studies waarin de focus lag op een andere prenatale voedingscomponent (dan foliumzuur of vitamine D) in relatie tot ADHD in de kindertijd. Per voedingscomponent was slechts één studie beschikbaar. Hierbij ging het om: visolie [9], magnesium [13], jodium [12], mangaan en selenium [14], multivitaminen [11] en fosfahidylcholine [9]. De resultaten van deze studies zijn weergegeven in tabellen 1 en 2 van Bijlage 1. **Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie getrokken worden over de associatie tussen prenatale visolie, magnesium, jodium, mangaan, selenium, multivitaminen of fosfahidylcholine en het ontwikkelen van ADHD tijdens de kindertijd.**

Ook werd nog een aantal studies gevonden waarin de focus lag op een andere prenatale voedingscomponent in relatie tot ASS in de kindertijd (zie Bijlage 1, Tabel 3). In drie studies werd de relatie tussen visinname van de moeder tijdens de zwangerschap en ASS in de kindertijd bestudeerd [26,29,32]. Twee van deze drie studies vonden geen significante associatie tussen visinname en ASS [26,32]. In één studie werd gevonden dat hogere visconsumptie tijdens de zwangerschap geassocieerd was met een lagere score op de Childhood Asperger Syndrome Test [29]. **Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie getrokken worden over de relatie tussen visconsumptie van de moeder tijdens de zwangerschap en het ontstaan van ASS tijdens de kindertijd.**

Er werden vijf losse studies gevonden waarin gekeken werd naar de relatie tussen prenataal multivitaminengebruik en ASS tijdens de kindertijd [21,22,24,25,27]. In alle vijf werd gevonden dat multivitaminengebruik geassocieerd was met een lager risico op ASS of een lagere score op een ASS-vragenlijst. Het ging hierbij soms om specifieke hoeveelheden multivitaminen [24], multivitaminen in een specifieke periode van de zwangerschap [22] of een specifieke vorm van ASS [27]. **Samenvattend is er**

**zeer zwak tot matig sterk bewijs voor een associatie tussen multivitaminensuppletie tijdens de zwangerschap en minder voorkomen van ASS tijdens de kindertijd.**

In twee studies werd de relatie tussen ijzerinname tijdens de zwangerschap en ASS tijdens de kindertijd bekeken [27,31]. Eén studie vond geen significante associatie [27], terwijl in de andere studie het hoogste kwartiel van ijzerinname geassocieerd was met een lager risico op ASS [31]. **Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie getrokken worden over de relatie tussen ijzerinname van de moeder tijdens de zwangerschap en het ontstaan van ASS tijdens de kindertijd.**

Tot slot waren er enkele studies die (ook) focusten op een voedingscomponent waarover slechts één studie beschikbaar was: vetzuren in het bloed tijdens de zwangerschap [32], voedselconsumptie tijdens de zwangerschap [28], vetinname tijdens de zwangerschap [30], plasma vitamine B12 niveau [24] en interactie tussen foliumzuurinname en milieuverontreiniging [21]. De resultaten van deze studies zijn weergegeven in Bijlage 1, Tabel 3. **Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie getrokken worden over de associatie tussen prenatale vetzuren, voedselconsumptie, vetinname, plasma vitamine B12 en het ontwikkelen van ASS tijdens de kindertijd.**

### Conclusies prenatale voeding en psychische aandoeningen in de kindertijd

- Er is een mogelijke associatie tussen betere kwaliteit van de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap en lagere rapportage van affectieve staat (een indicator voor alle drie de psychische aandoeningen: ADHD, ASS en depressie) in de kindertijd, gebaseerd op studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.
- Er is matig sterk bewijs dat hogere foliumzuurinname (zowel frequentie als dosering) tijdens de zwangerschap geassocieerd is met een lagere prevalentie van ASS in de kindertijd.
- Er is mogelijk een associatie tussen hogere vitamine D status van de moeder tijdens de zwangerschap en het minder vaak ontwikkelen van ASS tijdens de kindertijd, gebaseerd op studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.
- Er is zeer zwak tot matig sterk bewijs voor een associatie tussen multivitaminensuppletie tijdens de zwangerschap en minder voorkomen van ASS tijdens de kindertijd.

### Aanbevelingen prenatale voeding en psychische aandoeningen in de kindertijd

#### Onderzoek

- Er is meer onderzoek nodig naar de relatie tussen kwaliteit van de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap en het ontwikkelen van psychische aandoeningen in de kindertijd. Hierbij moet ook rekening gehouden worden met de voedselconsumptie van het kind tijdens de kindertijd.
- Er is meer onderzoek nodig naar de mogelijke relatie tussen vitamine D (suppletie), foliumzuur (suppletie) en multivitaminensuppletie tijdens de zwangerschap en ADHD en ASS tijdens de kindertijd. Mogelijk kan hiervoor worden aangesloten bij geboortecohorten.
- Er is meer inzicht nodig in de rol van de micronutriënten tijdens de zwangerschap en psychische aandoeningen tijdens de kindertijd. Hiervoor is meer onderzoek nodig; een breed opgezet nutriëntenonderzoek tijdens de zwangerschap met een follow-up in de kindertijd zou mogelijk een start kunnen zijn.

#### Praktijk

- Bevorderen van inname van voldoende foliumzuur tijdens de zwangerschap is belangrijk om het risico op ASS in de kindertijd te verlagen.

## 3.3 Voeding tijdens de kindertijd en psychische aandoeningen in de kindertijd

### 3.3.1 ADHD

In totaal zijn 17 meta-analyses, 19 systematische reviews, één netwerk meta-analyse en één review van meta-analyse gevonden waarin gekeken werd naar de relatie tussen voeding in de kindertijd en ADHD in de kindertijd. In één van deze studies lag de focus op voedingspatronen [35] (zie Bijlage 1, Tabel 4), in vier op diëten [35-38] (zie Bijlage 1, Tabel 4), in 23 op vetzuren [35-57] (zie Bijlage 1, Tabel 6) en in 14 studies op micronutriënten [3,7,35,36,47,54,57-64] (zie Bijlage 1, Tabel 8). Additioneel werden 32 losse studies gevonden die in geen enkele meta-analyse of systematische review waren opgenomen. In 12 van deze losse studies werd gekeken naar de relatie tussen voedingspatronen en ADHD [65-76] (zie Bijlage 1, Tabel 5), in één naar de relatie tussen diëten en ADHD [77] (zie Bijlage 1, Tabel 5), in zes naar vetzuren en ADHD [78-83] (zie Bijlage 1, Tabel 7) en in 13 naar micronutriënten en ADHD [84-96] (zie Bijlage 1, Tabel 9).

#### Voedingspatronen en diëten

##### • Voedingspatronen

Er was één systematische review beschikbaar waarin de focus lag op de relatie tussen voedingspatronen/voedselinname en ADHD (zie Bijlage 1, Tabel 4). Het ging hierbij om de relatie tussen suikerinname en ADHD [35]. In vier van de vijf geïncludeerde RCT's in de review werd geen effect gevonden van suikerinname op de kernsymptomen van ADHD. Let wel dat het in vier van de vijf studies om een eenmalige cross-over challenge ging waarbij deelnemers één keer suiker kregen en één andere keer een controleconditie. Additioneel werden drie losse artikelen gevonden waarin de focus lag op suikerinname in relatie tot ADHD [65-67] (zie Bijlage 1, Tabel 5). In twee van de drie losse studies werd geen verband gevonden tussen suikerinname en ADHD-gedrag [65], of geen relatie tussen suikerinname en ADHD [66]. In één studie werd bij enkele kinderen met ADHD en enkele kinderen zonder ADHD een correlatie gevonden tussen suikerinname en score op een ADHD-vragenlijst [67].

**Samenvattend is er sterk bewijs dat er geen verband is tussen suikerinname en ADHD-symptomen in de kindertijd.**

Negen losse studies keken naar voedingspatronen/voedselinname anders dan suiker in relatie tot ADHD in de kindertijd [68-76] (zie Bijlage 1, Tabel 5). Het ging om één interventie [68] en acht observationele studies [69-76]. Uit deze negen studies, met grote verschillen in design, definiëring van de voedingspatronen en meet- en analysemethodieken, werden significante associaties gevonden tussen voedingspatronen en ADHD. Over het algemeen gold dat meer gezonde voedingsmiddelen of gezondere voedingspatronen geassocieerd waren met een lager risico op het ontwikkelen van ADHD (odds ratios < 1) of lagere ADHD-scores, terwijl ongezonde voedingspatronen en ongezonde voedingsmiddelen geassocieerd waren met een hogere kans op ADHD (odds ratios > 1) of hogere ADHD-scores. **Concluderend is er mogelijk een associatie tussen gezonde voedingsmiddelen of gezondere voedingspatronen en een lagere kans op ADHD of lagere ADHD scores, terwijl ongezonde voedingspatronen en ongezonde voedingsmiddelen geassocieerd zijn met een hogere kans op ADHD of hogere ADHD-scores, gebaseerd op studies met een zwak onderzoeksdesign.**

##### • Diëten

In totaal werden één netwerk meta-analyse [36], één review van meta-analyses [37], één meta-analyse [38] en één systematische review gevonden over het effect van dieet op ADHD bij kinderen [35] (zie Bijlage 1, Tabel 4). In alle vier werden alleen studies met betrekking tot het eliminatie-/few-food dieet geïncludeerd. In totaal werden 10 verschillende studies gerapporteerd in de meta-analyses en systematische review (de meta-analyses geïncludeerd in Pelsser et al. zijn niet meegeteld in het aantal studies [37]). In drie van de vier meta-analyses/systematische reviews werd een gunstig effect gevonden van een eliminatiedieet op ADHD-symptomen [35,37,38]. Verder vermeldden Pelsser et al.

dat de effectgroottes gemiddeld tot groot zijn [37]. De heterogeniteit in de studies was wel groot: Pelsser  $I^2=62\%$  voor ouders en  $72\%$  voor andere beoordelaars, Sonuga-Barke  $I^2=95\%$   $p<0,001$ . In de netwerk meta-analyse van Catala-Lopez et al. werd geen significant effect van eliminatiedieet op ADHD in RCT's gevonden [36]. Belangrijk om op te merken is dat er niet één specifiek eliminatie-/few-food dieet bestaat. In sommige geïncludeerde studies werden individueel provocerende voedingsmiddelen bepaald en uit het dieet gehaald, terwijl in andere studies kinderen nog maar een beperkt aantal vastgestelde voedingsmiddelen mochten eten. Verder hadden de studies een zwak tot zeer zwak onderzoeksdesign.

In één additionele losse studie werd de invloed van het few-food dieet op ADHD onderzocht (zie Bijlage 1, Tabel 5). In de open label studie van gemiddelde kwaliteit werd een significante afname op de verkorte Connors Vragenlijst vastgesteld na een few-food dieet van twee weken [77]. Na twee weken op het dieet voldeden nog maar 4/31 deelnemers aan de criteria voor ADHD volgens de verkorte Connors Vragenlijst. **Concluderend is er een mogelijk gunstig effect van het few-food/eliminatie-dieet op ADHD-symptomen (minder ADHD symptomen), op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.**

## Vetzuren

In totaal zijn negen meta-analyses [36-44] en 14 systematische reviews [35,45-57] gevonden waarin gekeken werd naar de relatie tussen vetzuren en ADHD of ADHD-symptomen (zie Bijlage 1, Tabel 6). Van deze 23 meta-analyses en systematische reviews focusten drie studies op de verschillen in vetzuurbloedwaarden tussen kinderen met ADHD en kinderen zonder ADHD [43,55,57]. Drie andere studies bekeken zowel de verschillen in bloedwaarde tussen kinderen met ADHD en kinderen zonder ADHD als de invloed van N-3 vetzuursuppletie/essentiële-vetzuursuppletie op ADHD-symptomen [40,51,53]. In 17 meta-analyses/systematische reviews lag de focus op de invloed van N-3 vetzuursuppletie op ADHD (symptomen) ([35-39,41,42,44-50,52,54,56]).

In totaal werden in de meta-analyses en systematische reviews 21 verschillende studies gerapporteerd waarin gekeken werd naar de verschillen tussen vetzuurbloedwaarden voor kinderen met ADHD en kinderen zonder ADHD. De twee meta-analyses waarin case-control studies met betrekking tot vetzuurbloedwaarde werden geïncludeerd toonden aan dat kinderen met ADHD een lager docosahexaeenzuur (DHA) niveau hebben [40], en een hogere N-6/N-3 en eicosapentaenzuur (EPA)/arachidonzuur (AA) ratio hebben [43] in vergelijking met kinderen zonder ADHD. In drie van de vier systematische reviews die case-control studies met betrekking tot vetzuurbloedwaarde includeerden werd in de meeste studies (4 van de 7 studies, 4 van 5 en 6 van 8) een significant lagere DHA concentratie gerapporteerd voor kinderen met ADHD in vergelijking met kinderen zonder ADHD [51,53,55]. In één systematische review werd gerapporteerd dat er geen verschil leek te zijn in EPA, DHA en AA niveau tussen kinderen met ADHD en kinderen zonder ADHD [57]. Voor andere vetzuren dan DHA zijn de resultaten minder duidelijk. **Samenvattend, kinderen met ADHD hebben mogelijk lagere DHA bloedwaarden dan kinderen zonder ADHD, gebaseerd op studies met een zwak onderzoeksdesign.**

In de meta-analyses en systematische reviews werden in totaal 35 verschillende studies gerapporteerd waarin gekeken werd naar het effect van N-3 vetzuursuppletie op ADHD (de meta-analyses geïncludeerd in Pelsser et al. zijn niet meegeteld in het aantal studies [37]). De meta-analyses waarin N-3 vetzuursuppletiestudies geïncludeerd werden includeerden met name RCT's, dus verschaffen allemaal sterk bewijs. Alle meta-analyses lieten positieve effecten zien, al was het soms op een specifieke maat of subschaal van een vragenlijst. De effectgroottes die in de meta-analyses worden aangetoond zijn significant, maar over het algemeen wel klein (SMD/ES variërend van 0,05-0,48, merendeel  $<0,2$ ). De heterogeniteit in de verschillende meta-analyses varieerde tussen de 0 en 84%.

De systematische reviews beschreven dat ongeveer de helft van de geïncludeerde studies positieve effecten van suppletie lieten zien.

Er werden zes additionele studies gevonden die in geen enkele meta-analyse of review waren meegenomen (zie Bijlage 1, Tabel 7). In vijf studies werd een significante verbetering getoond na N-3 vetzuursuppletie, al was het soms maar op een subschaal [78-82]. In één studie werd een verbetering getoond in de placebogroep [83]. **Er is sterk bewijs dat N-3 vetzuursuppletie leidt tot minder ADHD-symptomen.**

### Vitaminen en mineralen

In totaal zijn vijf meta-analyses [3,36,57-59] en negen systematische reviews [7,35,47,54,60-64] gevonden waarin gekeken werd naar de relatie tussen micronutriënten en ADHD-symptomen in de kindertijd (zie Bijlage 1, Tabel 8). Bij acht van deze 14 meta-analyses/reviews lag de focus op één micronutriënt: ijzer/ferritine [58-61], vitamine D [3,7], zink [63] of magnesium [62]. In zes meta-analyses/reviews werd de relatie tussen verschillende micronutriënten en ADHD besproken [35,36,47,54,57,64].

#### • IJzer/ferritine

Er waren drie meta-analyses [57-59] en twee systematische reviews beschikbaar waarin de ijzer/ferritine bloedwaarden van kinderen met en zonder ADHD vergeleken werden [60, 61] (zie Bijlage 1, Tabel 8). In deze meta-analyses en systematische reviews werden in totaal 32 verschillende studies geïnccludeerd, zowel case-control studies, cross-sectionele studies en één trial. In alle drie de meta-analyses werd aangetoond dat kinderen met ADHD een significant lager serum ferritineniveau hebben dan kinderen zonder ADHD, al was bij alle drie de meta-analyses sprake van significante heterogeniteit (Tseng  $I^2=82.94\%$   $p<0,001$ ; Wang  $I^2=81,4\%$  95CI 67-90%; Scassellati  $I^2=92\%$ ,  $p<0,001$ ) [57-59]. Dit beeld werd bevestigd in de systematische reviews, waar de meerderheid van de studies een significant verschil in ferritineniveaus liet zien tussen kinderen met ADHD en kinderen zonder ADHD [60,61].

In de systematische reviews werden ook studies geïnccludeerd waarin de associatie tussen serum ferritine en de score op een ADHD-vragenlijst werd bepaald. Deze associatie was in de meerderheid van de studies significant (meer serum ferritine, lagere ADHD-vragenlijst score).

In twee meta-analyses werd ook het serum ijzergehalte vergeleken tussen kinderen met ADHD en kinderen zonder ADHD. Hier was geen significant verschil in te zien, al was er weer sprake van heterogeniteit (Tseng  $I^2=67,04\%$   $p=0,002$ ; Wang  $I^2=77\%$  95CI 49-90%) [58,59].

Tseng et al. (2018) toonden in hun meta-analyses aan dat de ernst van ADHD-symptomen significant hoger was bij kinderen met ijzerdeficiëntie dan bij kinderen zonder ijzerdeficiëntie ( $I^2= 46,85\%$ ,  $p=0,152$ ) en dat er een significante associatie was tussen ijzerdeficiëntie en ADHD ( $I^2=85,62\%$ ,  $p<0,001$ ). Voor beide bevindingen werden slechts drie studies geïnccludeerd en was er sprake van publicatie bias. Ook liet een significante sensitiviteitstest zien dat verwijdering van twee studies de resultaten insignificant maakte.

In zeven van de systematische reviews werden in totaal twee ijzersuppletiestudies bij kinderen met ADHD gerapporteerd [35,36,47,54,60,61,64]. Het ging om één RCT met een controle placebogroep en één trial zonder controlegroep. In beide suppletiestudies werd een significante verbetering op sommige van de gebruikte ADHD-vragenlijsten aangetoond.

Er werd één losse studie gevonden waarin werd gekeken naar de relatie tussen ijzer en ADHD in de kindertijd [84] (zie Bijlage 1, Tabel 9). In deze ferritinesuppletie studie was een significant verschil te zien tussen de actieve en controlegroep op de Child Symptom Inventories inattentieschaal, hyperactiviteit/impulsiviteit schaal en totale scores na suppletie [84]. **Samenvattend, kinderen met ADHD hebben mogelijk lagere serum ferritineniveaus dan kinderen zonder ADHD, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign. Verder is er mogelijk een verband tussen hogere serum ferritine bloedwaarden en lagere score op ADHD-vragenlijst (minder ADHD-symptomen), op basis van studies met een zwak onderzoeksdesign. Er was geen aanwijzing voor een verschil in serum ijzerniveaus tussen kinderen met ADHD en kinderen zonder ADHD, op basis van studies met een zwak onderzoeksdesign. Er kan geen conclusie getrokken worden over de associatie tussen ijzerdeficiëntie en ADHD vanwege een te beperkt aantal studies. Ten slotte**

**kan er geen conclusie worden getrokken over het effect van ijzer/ferritinesuppletie op ADHD-symptomen in de kindertijd vanwege een te beperkt aantal studies.**

• **Vitamine D**

Er werden één meta-analyse en één systematische review gevonden waarin gekeken werd naar de associatie tussen vitamine D status en ADHD [3,7] (zie Bijlage 1, Tabel 8). In deze meta-analyse en systematische review werden in totaal 11 verschillende studies gerapporteerd. De meta-analyse en systematische review toonden een significant lagere vitamine D serumconcentratie aan bij kinderen met ADHD dan bij kinderen zonder ADHD. In de meta-analyse was echter wel sprake van significante heterogeniteit ( $I^2=93,6\%$ ,  $p<0,001$ ) [3]. Sensitiviteitsanalyse liet verder zien dat exclusie van één studie ervoor zorgde dat de heterogeniteit niet meer significant was, maar dat er nog wel een significant verschil in vitamine D serumniveau was tussen kinderen met en kinderen zonder ADHD.

Additioneel zijn slechts twee losse vitamine D suppletiestudies gevonden [85,86] (zie Bijlage 1, Tabel 9). In beide studies werd een significante verbetering van verschillende ADHD-symptomen gevonden na vitamine D suppletie. **Samenvattend, kinderen met ADHD hebben mogelijk lagere vitamine D niveaus dan kinderen zonder ADHD, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign. Wegens een te beperkt aantal studies kan geen conclusie worden getrokken over het effect van vitamine D suppletie op ADHD in de kindertijd.**

• **Andere micronutriënten**

Er werden één meta-analyse [57] en drie systematische reviews [35,62,64] gevonden waarin gekeken werd naar de relatie tussen magnesium en ADHD (zie Bijlage 1, Tabel 8). In de meta-analyse werden vier studies geïncludeerd waarin magnesiumniveau in het lichaam (speeksel en serum) vergeleken werd tussen kinderen met ADHD en kinderen zonder ADHD. De resultaten van de geïncludeerde studies waren niet eenduidig [57].

Drie reviews werden gevonden waarin de focus lag op het effect van magnesiumsuppletie op ADHD [35,62,64]. In die drie reviews werden in totaal vijf verschillende magnesiumsuppletiestudies (soms in combinatie met een andere nutriënt) gerapporteerd. In alle studies werden in ieder geval enige positieve effecten van magnesiumsuppletie op ADHD symptomen gerapporteerd.

Er was één additionele losse magnesiumsuppletiestudie waaruit bleek dat na 8 weken magnesiumsuppletie een significante verbetering in ADHD uitkomstmaten was te zien vergeleken met baseline [87] (zie Bijlage 1, Tabel 9). **Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie getrokken worden over de relatie tussen magnesium in bloed en ADHD in de kindertijd. Verder leidt magnesiumsuppletie mogelijk tot minder ADHD-symptomen, op basis van studies met een zeer zwak onderzoekdesign.**

Er werden twee meta-analyses [36,57] en vijf systematische reviews gevonden waarin gekeken werd naar de relatie tussen zink en ADHD [35,47,54,63,64] (zie Bijlage 1, Tabel 8). In één meta-analyse werden studies geïncludeerd waarin het zinkniveau in het lichaam vergeleken werd tussen kinderen met ADHD en kinderen zonder ADHD [57]. Kinderen met ADHD hadden een significant lager zinkniveau dan kinderen zonder ADHD (Cohen's  $d=0,88$ ). Wel was er sprake van significante heterogeniteit tussen studies ( $I^2=79\%$ ,  $p=0,0002$ ). In één meta-analyse werden studies geïncludeerd die keken naar de invloed van zinksuppletie op ADHD [36]. Zij rapporteerden alleen een significant effect van zinksuppletie in één studie waarin zinksuppletie in combinatie met methylfenidaat werd gegeven. In de vier systematische reviews werden in totaal zes verschillende zinksuppletiestudies opgenomen. In ongeveer de helft van de geïncludeerde studies werd een gunstig effect gevonden van zinksuppletie op de score op een (subschaal van) ADHD-vragenlijsten.

Er werd één additionele losse zinksuppletiestudie gevonden (zie Bijlage 1, Tabel 9). In de suppletiegroep nam het percentage kinderen dat een klinisch significante ouder rating voor attention deficit en hyperactiviteit had significant af, in de placebogroep nam oppositioneel gedrag af [88]. **Samenvattend, kinderen met ADHD hebben mogelijk lagere zinkniveaus in hun lichaam dan kinderen zonder ADHD, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign. Vanwege tegenstrijdige studieresultaten kan geen conclusie getrokken worden met betrekking tot het effect van zinksuppletie op ADHD in de kindertijd.**

In één meta-analyse [36] en drie systematische reviews [35,47,54] werd gekeken naar het effect van L-carnitinesuppletie op ADHD (zie Bijlage 1, Tabel 8). In de meta-analyse werd slechts één studie geïncludeerd; deze studie toonde geen significante effecten aan van L-carnitine suppletie op ADHD. In de drie systematische reviews werden in totaal vier studies geïncludeerd waarin de invloed van L-carnitine suppletie op ADHD bestudeerd werd. In de meerderheid van de studies werd geen significant effect van L-carnitine op ADHD gevonden. **Er is matig sterk bewijs dat L-carnitinesuppletie geen effect heeft op ADHD symptomen tijdens de kindertijd.**

In één systematische review werden studies opgenomen waarin het effect van een megadosis vitaminen en aminozuren op ADHD werd bestudeerd [35] (zie Bijlage 1, Tabel 8). Het beperkte aantal geïncludeerde studies met betrekking tot zowel een megadosis vitaminen (twee studies) als aminozuren (drie studies) was zeer divers en van beperkte kwaliteit, waardoor geen conclusies getrokken kunnen worden. **Er kan geen conclusie worden getrokken over het effect van een megadosis vitaminen en aminozuren op ADHD tijdens de kindertijd vanwege een te beperkt aantal studies.**

Er waren nog acht losse studies waarin de focus lag op het effect van nutriënten op ADHD, waar geen reviews over waren. Het ging in alle gevallen (behalve bij foliumzuur) om één studie per onderwerp: thiaminedeficiëntie [89], vitamine B6 [160] en meerdere nutriënten in verschillende samenstellingen [91-94] (zie Bijlage 1, Tabel 9). Er waren twee foliumzuursuppletiestudies, die geen van beide een effect van foliumzuursuppletie op ADHD-symptomen lieten zien [95,96]. **Wegens een te beperkt aantal studies kan geen conclusie worden getrokken over het effect van thiaminedeficiëntie, vitamine B6 en foliumzuursuppletie op ADHD tijdens de kindertijd.**

### Conclusies ADHD bij kinderen

- Er is sterk bewijs dat er geen verband is tussen suikerinname en ADHD-symptomen in de kindertijd.
- Er is mogelijk een associatie tussen gezonde voedingsmiddelen of gezondere voedingspatronen en een lagere kans op ADHD of lagere ADHD-scores, terwijl ongezonde voedingspatronen en ongezonde voedingsmiddelen geassocieerd zijn met een hogere kans op ADHD of hogere ADHD-scores, gebaseerd op studies met een zwak onderzoeksdesign.
- Er is een mogelijk gunstig effect van het few-food/eliminatie dieet op ADHD-symptomen (minder ADHD-symptomen), op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.
- Kinderen met ADHD hebben mogelijk lagere DHA bloedwaarden dan kinderen zonder ADHD, gebaseerd op studies met een zwak onderzoeksdesign.
- Er is sterk bewijs dat N-3 vetzuursuppletie leidt tot minder ADHD symptomen.
- Kinderen met ADHD hebben mogelijk lagere serum ferritineniveaus dan kinderen zonder ADHD, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.
- Er is mogelijk een verband tussen hogere serum ferritine bloedwaarden en lagere score op ADHD-vragenlijst (minder ADHD symptomen), op basis van studies met een zwak onderzoeksdesign.
- Kinderen met ADHD hebben mogelijk lagere vitamine D niveaus dan kinderen zonder ADHD, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.
- Magnesiumsuppletie leidt mogelijk tot minder ADHD-symptomen, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.
- Kinderen met ADHD hebben mogelijk lagere zinkniveaus in hun lichaam dan kinderen zonder ADHD, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.
- Er is matig sterk bewijs dat L-carnitinesuppletie geen effect heeft op ADHD-symptomen tijdens de kindertijd.

### Aanbevelingen ADHD bij kinderen

#### Onderzoek

- Er is meer onderzoek nodig naar de causale relatie tussen voedingspatroon en ADHD.



- Er is onderzoek nodig om meer inzicht te krijgen in het biologische werkingsmechanisme van het few-food dieet en de langetermijneffecten ervan.
- Er is meer onderzoek nodig om meer inzicht te krijgen in welk N-3 vetzuur specifiek effect heeft op ADHD, bij welke subgroep kinderen met ADHD en op welk aspect van ADHD specifiek.
- Er is meer inzicht nodig in de causaliteit tussen diverse nutriënten waarvan mogelijke associaties met ADHD zijn aangetoond (ijzer, vitamine D, zink en magnesium) en ADHD.
- In alle onderzoeken waarin gekeken wordt naar de relatie tussen voedingscomponenten en ADHD, dient de mogelijke interactie met ADHD-medicatie meegenomen worden.

#### **Praktijk**

- Het is niet nodig kinderen met ADHD suikerbeperking op te leggen om hun ADHD-symptomen te verminderen.
- Voor jonge kinderen met ADHD en oudere kinderen met ADHD die niet reageren op medicatie, kan gekeken worden of een few-food en/of eliminatiedieet gedragsverbetering bewerkstelligt.
- Bevorder bij kinderen met ADHD N-3 vetzuur supplementgebruik als adjunctieve therapie of geef voedingsadvies zodat meer N-3 vetzuren geconsumeerd worden.
- Het is niet nodig kinderen met ADHD L-carnitinesuppletie te geven.

### **3.3.2 Autismspectrumstoornissen**

In totaal zijn zes meta-analyses en 40 systematische reviews gevonden waarin gekeken werd naar de relatie tussen voeding in de kindertijd en ASS in de kindertijd. In 16 van deze studies lag de focus op diëten [97-112] (zie Bijlage 1, Tabel 10), in 13 studies op vetzuren [55,109-120] (zie Bijlage 1, Tabel 12) en in 17 studies op micronutriënten [4,7,8,109-112,117,118,121-128] (zie Bijlage 1, Tabel 14). Daarnaast werden zes losse studies gevonden die in geen enkele meta-analyse of systematische review waren opgenomen, waarin gekeken werd naar de relatie tussen diëten en ASS tijdens de kindertijd [129-134] (zie Bijlage 1, Tabel 11), drie losse studies met betrekking tot vetzuren [135-137] (zie Bijlage 1, Tabel 13) en negen met betrekking tot micronutriënten [138-146] (zie Bijlage 1, Tabel 15).

#### **Voedingspatronen en diëten**

Er werden in totaal 16 reviews gevonden waarin de nadruk lag op dieet bij ASS. Het ging in negen reviews alleen over het gluten- en/of caseïnevrije dieet (GFCF) [97-105], in twee reviews lag de focus op het ketogene dieet [106,107], en in vijf op een aantal verschillende diëten/voedingsmiddelen (GFCF, ketogeen, Chanyi en kameelmelk) [108-112] (zie Bijlage 1, Tabel 10).

#### **• Gluten- en/of caseïnevrij dieet**

Er werden 14 systematische reviews gevonden met daarin 20 verschillende studies, waarin gekeken werd naar het glutenvrije en GFCF-dieet voor kinderen met ASS (zie Bijlage 1, Tabel 10). Ongeveer de helft van de geïncludeerde studies lieten een gunstig effect zien van het GFCF-dieet, al was het soms alleen op een subschaal. Veel van die studies hadden een zwak design (open label of single blind) en betroffen kleine deelnemersaantallen (variërend tussen 10 en 150 deelnemers, meerderheid <20 deelnemers). Verder werd in sommige studies alleen advies gegeven met betrekking tot het volgen van een GFCF-dieet, waarbij het onduidelijk is in hoeverre daadwerkelijk volledige eliminatie van gluten en caseïne door deelnemers bereikt werd.

Additioneel werden vijf losse studies gevonden [129-133] (zie Bijlage 1, Tabel 11). Het ging om drie interventiestudies, alle drie van zwakke kwaliteit [129,132,133], en twee studies waarbij personen die al een GFCF-dieet volgden werden bestudeerd [130,131]. In alle drie de interventiestudies werden gedragsverbeteringen gerapporteerd. In de twee observationele studies rapporteerden ouders een grote verbetering in het gedrag van hun kinderen na de start van een GFCF-dieet, maar bij deze studies is de kans op informatiebias groot.

**Al met al kan geen conclusie getrokken worden over het effect van het GFCF-dieet voor kinderen met ASS vanwege tegenstrijdige studieresultaten.**

### • **Ketogeen dieet**

Er werden vier reviews gevonden waarin het ketogeen dieet voor kinderen met ASS bestudeerd werd [106-108,110] (zie Bijlage 1, Tabel 10). In die reviews werden in totaal maar twee verschillende studies meegenomen. Er werd een verbetering getoond voor sommige kinderen op het dieet. Belangrijk om te vermelden is dat een groot gedeelte van de kinderen óf niet mee wilde doen óf uitviel tijdens de studie (resp. 37,5% en 60% van de kinderen voltooidde de studie). Bovendien waren de studies heel klein (6 en 18 deelnemers). Er waren geen additionele studies die keken naar het effect van het ketogene dieet op ASS bij kinderen. **Vanwege het kleine aantal studies en de onduidelijke resultaten van deze studies kan geen conclusie getrokken worden met betrekking tot het effect van het ketogene dieet op ASS bij kinderen.**

### • **Overige diëten/voedingsmiddelen**

In één review werd één studie besproken die keek naar het Chanyi dieet, een dieet waarbij producten die 'interne hitte' produceren worden vermeden (zie Bijlage 1, Tabel 10). In deze studie was een significante verbetering op de Autism Treatment Evaluation Checklist te zien voor de dieetgroep. In vier reviews werden twee verschillende studies gerapporteerd die keken naar het effect van kameelmelk op ASS (zie Bijlage 1, Tabel 10). In één studie werd een significant effect gerapporteerd en in één studie niet. Er werd nog één additionele losse studie gevonden waarin gekeken werd naar het effect van kameelmelk op ASS [134] (zie Bijlage 1, Tabel 11). Er werden gunstige effecten gevonden van kameelmelk op de Childhood Autism Rating Scale en op de Social Responsiveness Scale (met name voor rauwe kameelmelk). **Vanwege het zeer beperkte aantal studies met betrekking tot het Chanyi dieet en kameelmelk voor ASS kunnen geen conclusies getrokken worden.**

## **Vetzuren**

In 13 verschillende meta-analyses en systematische reviews werd gekeken naar de relatie tussen vetzuren en ASS of ASS-symptomen [55,109-120] (zie Bijlage 1, Tabel 12). Van deze 13 lag bij één review de focus op de verschillen in bloedwaarden tussen kinderen met ASS ten opzichte van kinderen zonder ASS [55]. In drie meta-analyses [113-115] en negen reviews lag de focus op de invloed van omega-3 suppletie op ASS (symptomen) [109-112, 116-120].

De enige review waarin de focus lag op de vergelijking van DHA en EPA in het bloed tussen kinderen met ASS en kinderen zonder ASS [55], liet bij acht van de negen studies een significant lager DHA niveau zien bij kinderen met ASS in vergelijking tot kinderen zonder ASS. Voor EPA was maar bij één van de zes studies het niveau significant lager voor kinderen met ASS in vergelijking tot kinderen zonder ASS. **Kinderen met ASS hebben mogelijk lagere DHA bloedwaarden dan kinderen zonder ASS, op basis van studies met een zwak onderzoeksdesign.**

De drie meta-analyses en negen reviews waarin de focus lag op het effect van N-3 vetzuur suppletie op ASS includeerden in totaal negen verschillende studies. In twee van de drie meta-analyses werden enkele kleine significante effecten van N-3 vetzuur suppletie op ASS-symptomen aangetoond, echter deze effecten waren alleen te zien op de Aberrant Behavior Checklist [113,114]. Bovendien werd in één meta-analyse een verslechtering getoond in externaliserend gedrag en sociale vaardigheden bij de N-3 vetzuur suppletie groep. In deze twee meta-analyses werden dezelfde studies geïncludeerd, maar men kwam niet tot dezelfde conclusie. Dit verschil komt mogelijk doordat Horvath de scores op de ouder- en leerkracht/clinici vragenlijst apart analyseerde [114], terwijl Cheng deze allemaal in één analyse meenam [113]. In beide studies was verder geen bewijs voor heterogeniteit of publicatiebias [113,114]. In één meta-analyse met weliswaar maar twee RCT's werd geen enkel significant effect van PUFA suppletie op ASS getoond [115].

De reviews waarin de focus lag op suppletie met N-3 en/of N-6 vetzuren ter verbetering van ASS-symptomen, lieten gemengde resultaten zien. De meerderheid van de studies van hoge kwaliteit (RCT) lieten geen positieve effecten van N-3 vetzuur suppletie op ASS (symptomen) zien.

Tot slot zijn drie additionele studies gevonden (zie Bijlage 1, Tabel 13). In twee studies werden significant positieve effecten van N-3 vetzuursuppletie op ASS-symptomen gevonden [135, 136], terwijl in één studie alleen een trend werd aangetoond in een subgroepanalyse (<12 jaar en >12 jaar) [137].

**Vanwege tegenstrijdige resultaten kan geen conclusie getrokken worden over het effect van N-3 vetzuursuppletie op ASS tijdens de kindertijd.**

### Vitaminen en mineralen

In totaal werden drie meta-analyses [121,127,128] en 14 reviews [4,7,8,109-112,117,118,122-126] gevonden waarin de relatie tussen micronutriënten en ASS bestudeerd werd (zie Bijlage 1, Tabel 14). In de drie meta-analyses en in zeven reviews lag de focus op één micronutriënt: foliumzuur [4], ijzer [127], vitamine D [7,8,121-123], zink [128] en vitamine B6 in combinatie met magnesium [124-126]. In zes reviews werden meerdere micronutriënten besproken (o.a. vitamine B12, vitamine B6, vitamine C) [109-112,117,118]; verder werden in deze reviews ook andere voedingsstoffen als aminozuren, inositol en carnitine besproken.

#### • Vitamine D

Er werden één meta-analyse en zes reviews gevonden waarin gekeken werd naar de relatie tussen vitamine D en ASS [7,8,109,118, 121-123] (zie Bijlage 1, Tabel 14). In die meta-analyse en systematische reviews werden 14 verschillende studies opgenomen die de vitamine D status van kinderen met ASS bestudeerden en zes waarin het effect van vitamine D suppletie op ASS werd bestudeerd. In de meta-analyse werd een significant verschil in serum vitamine D niveau aangetoond tussen kinderen met ASS en kinderen zonder ASS [121]. Er werd zeer hoge heterogeniteit ( $I^2 = 98\%$ ) vermeld. Resultaten werden bevestigd door de sensitiviteitsanalyse en er was geen publicatiebias. Deze resultaten worden ondersteund door de reviews waarin de meerderheid van de geïncludeerde studies een significant lagere vitamine D concentratie bij kinderen met ASS rapporteerden dan bij kinderen zonder ASS [7,8,122,123]. In vijf reviews werden ook in totaal zes verschillende vitamine D suppletie studies gerapporteerd [7,8,109,118,122]. De meerderheid liet een gunstig effect zien van vitamine D suppletie op ASS-symptomen. Het gaat echter wel vaak om studies van matige kwaliteit (open label studies).

Additioneel werden drie studies met betrekking tot vitamine D en ASS gevonden die in geen enkele review waren opgenomen [138-140] (zie Bijlage 1, Tabel 15). In één cohort en één case-control studie werden geen significante associaties gevonden tussen vitamine D in bloed of vitamine D suppletie op 2,5 jarige leeftijd en ASS-diagnose op gemiddeld 5,1 jaar [138]. Ook werd geen verschil gevonden in het gebruik van vitamine D druppels tijdens babytijd tussen kinderen met ASS en kinderen zonder ASS [139]. Een kleine studie met slechts drie deelnemers liet zien dat de scores van de CARS en ABS mee fluctueerden met vitamine D serum waardes [140]. **Samenvattend, kinderen met ASS hebben mogelijk lagere vitamine D bloedwaarden dan kinderen zonder ASS, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign. Bovendien zijn er aanwijzingen dat vitamine D suppletie tijdens de kindertijd mogelijk leidt tot minder ASS-symptomen, op basis van studies met een zeer zwak onderzoekdesign.**

#### • Vitamine B6 + Magnesium

Er waren drie reviews waarin gekeken werd naar het effect van vitamine B6 suppletie, al dan niet in combinatie met magnesium, op ASS [124-126] (zie Bijlage 1, Tabel 14). In de reviews van Murza et al. (2010) [124] en Nye et al. (2002) [125] werden in totaal drie studies geïncludeerd die geen significante effecten van vitamine B6 + magnesium op ASS-symptomen toonden. In de review van Kleijnen en Knipschild (1991) werden vijf cross-over studies besproken. Van de drie studies waarin vitamine B6 in combinatie met magnesium gegeven werd, werd in twee een significant gunstig effect aangetoond [126]. Voor de studies met alleen vitamine B6 werd in één studie een gunstig effect gevonden en in één studie geen significant effect. Vermeld moet worden dat de geïncludeerde studies erg klein waren (grootste studie 37 deelnemers) en onduidelijk was wat precies de uitkomstmaat was. Drie reviews waarin meerdere nutriënten besproken werden, benoemden ook vitamine B6 + magnesium [109,110,117]. In de meerderheid van de geïncludeerde studies werd geen significant effect gevon-

den van vitamine B6, al dan niet in combinatie met magnesium, op ASS. **Er kan geen conclusie getrokken worden over de invloed van vitamine B6 al dan niet in combinatie met magnesium op ASS symptomen vanwege het beperkte aantal studies en tegenstrijdige studieresultaten.**

#### • IJzer

Er werd één meta-analyse gevonden waarin gekeken werd naar ijzer bij kinderen met ASS [127] (zie Bijlage 1, Tabel 14). Deze meta-analyse keek naar een aantal verschillende maten van ijzer en verschillende opslagplaatsen in het lichaam. In 18 verschillende studies werden geen duidelijke verschillen gevonden in verschillende ijzermaten en opslagplaatsen van ijzer tussen kinderen met ASS en kinderen zonder ASS. De analyse met betrekking tot ijzer in haar liet significante heterogeniteit ( $I^2=85,97\%$ ) zien en verwijdering van één dataset leidde tot significante lagere haarijzerniveaus in kinderen met ASS. Analyse van twee studies waarin gekeken werd naar de odds ratios van ASS bij kinderen met ijzerdeficiëntie liet een significante verhoging van het risico zien, d.w.z. kinderen met een ijzerdeficiëntie hadden hogere kans op ASS dan kinderen zonder ijzerdeficiëntie. **Samenvattend, er zijn geen verschillen in ijzerbloedwaarden tussen kinderen met ASS en kinderen zonder ASS, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign. Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie getrokken worden over de relatie tussen ijzerdeficiëntie en risico op ASS.**

#### • Foliumzuur

Er werd één review gevonden waarin één case control-studie beschreven werd die het foliumzuurniveau van kinderen met ASS vergeleek met gezonde controles [4] (zie Bijlage 1, Tabel 14). Kinderen met ASS hadden significant lagere foliumzuurniveaus dan gezonde controles. Additioneel werden twee losse foliumzuursuppletiestudies gevonden [141,142] (zie Bijlage 1, Tabel 15). Deze studies waren echter van zwakke kwaliteit en lieten geen eenduidige resultaten zien. **Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie getrokken worden over de invloed van foliumzuur op ASS bij kinderen.**

#### • Zink

Er was één review waarin de focus lag op zink in relatie tot ASS [128] (zie Bijlage 1, Tabel 14). In deze review waren 12 case-control studies opgenomen. Er werd een significant lagere plasma zinkconcentratie gevonden bij kinderen met ASS in vergelijking met kinderen zonder ASS. Er was geen heterogeniteit tussen de studies ( $I^2=0\%$ ). Er was geen significant verschil in haarzinkniveau tussen kinderen met ASS en kinderen zonder ASS, al was hier wel sprake van hoge heterogeniteit ( $I^2=92,8\%$ ). **Samenvattend, kinderen met ASS hebben mogelijk lagere plasma zinkniveaus dan kinderen zonder ASS, op basis van studies met een zwak onderzoeksdesign. Kinderen met ASS hebben geen lagere haarzinkniveaus dan kinderen zonder ASS, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.**

#### • Andere nutriënten

In een aantal reviews werden in totaal twee studies benoemd waarin gekeken werd naar de invloed van vitamine B12 op ASS symptomen [109-112,117,118] (zie Bijlage 1, Tabel 14). In beide studies werd een verbetering op de Clinical Global Impression gerapporteerd (waarschijnlijk in maar één studie significant). **Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie worden getrokken over het effect van vitamine B12 op ASS symptomen tijdens de kindertijd.**

Gogou et al. rapporteerden zeven studies waarin de invloed van aminozuren op ASS-symptomen bestudeerd werd [117] (zie Bijlage 1, Tabel 14). Brondino et al. rapporteerden additioneel één studie naar de invloed van L-carnosine op ASS-symptomen [110]. In vier van de zeven studies geïncludeerd in de review van Gogou et al. werd een gunstig effect van aminozuursuppletie op ASS-symptomen en met name prikkelbaarheid getoond. Ook de studie in de review van Brondino et al. liet een significant effect zien. Belangrijk is wel op te merken dat in de studies verschillende aminozuren werden gebruikt. **Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie worden getrokken over het effect van aminozuursuppletie op ASS-symptomen tijdens de kindertijd.**

In twee reviews werden in totaal twee studies benoemd waarin de invloed van L-carnitine op ASS bestudeerd werd [111,112] (zie Bijlage 1, Tabel 14). Slechts in één studie werd een significant gunstig effect van L-carnitine suppletie gevonden op de Clinical Global Impression score. **Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie getrokken worden over het effect van L-carnitine suppletie op ASS tijdens de kindertijd.**

In de reviews was telkens maar één studie geïncludeerd waarin gekeken werd naar de invloed van foliumzuur, vitamine C, inositol, flavonoïde en multivitamine (zie Bijlage 1, Tabel 14). Er werden twee losse studies gevonden waarin de focus lag op vitamine A suppletie (zie Bijlage 1, Tabel 15). Hoewel deze studies nagenoeg hetzelfde design hadden, werden in de ene studie significante verbeteringen op de CARS score en DSM-criteria gevonden [143], terwijl dit in de andere studie niet gevonden werd [144]. In twee losse studies werd in één de relatie tussen een tekort aan thiamine vroeg in het leven en scores op ASS-vragenlijsten later in het leven onderzocht [145] en in één studie het effect van rerum (een supplement bestaande uit chondroitinesulfaat, vitamine D3 en oliezuur) op ASS [146] (zie Bijlage 1, Tabel 15). **Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie worden getrokken over het effect van foliumzuur, vitamine C, inositol, flavonoïde, multivitamine, vitamine A, thiaminedeficiëntie en rerum op ASS tijdens de kindertijd.**

### Conclusies ASS bij kinderen

- Kinderen met ASS hebben mogelijk lagere DHA bloedwaarden dan kinderen zonder ASS, op basis van studies met een zwak onderzoeksdesign.
- Kinderen met ASS hebben mogelijk lagere vitamine D bloedwaarden dan kinderen zonder ASS, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.
- Er zijn aanwijzingen dat vitamine D suppletie tijdens de kindertijd mogelijk leidt tot minder ASS-symptomen, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.
- Er zijn geen verschillen in ijzerbloedwaarden tussen kinderen met ASS en kinderen zonder ASS, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.
- Kinderen met ASS hebben mogelijk lagere plasma zinkniveaus dan kinderen zonder ASS, op basis van studies met een zwak onderzoeksdesign.
- Kinderen met ASS hebben geen lagere haar zinkniveaus dan kinderen zonder ASS, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.

### Aanbevelingen ASS bij kinderen

#### Onderzoek

- Onderzoek naar de causale relatie tussen voedingspatroon en ASS ontbreekt. Daarom moet meer wetenschappelijk onderzoek naar deze relatie opgezet worden.
- Onderzoeken naar de effecten van N-3 vetzuursuppletie, vitamine D en zink op ASS in de kindertijd zijn beschikbaar, echter vanwege methodologische beperkingen van deze onderzoeken zijn grote gerandomiseerde, geblindeerde en methodologisch sterke suppletiestudies nodig.

#### Praktijk

- Aangezien er beperkt bewijs is voor associaties tussen voedingscomponenten en ASS in de kindertijd worden geen praktijkaanbevelingen gedaan.

### 3.3.3 Depressieve stoornissen

In onze zoektocht vonden we vier systematische reviews waarin gekeken werd naar de relatie tussen voeding in de breedste zin van het woord en depressie/depressieve gevoelens bij kinderen. In twee reviews lag de focus op de invloed van kwaliteit van voeding/voedingspatroon op depressieve gevoelens [147,148], in twee op specifieke nutriënten [149,150] (zie Bijlage 1, Tabel 16). Additioneel werd één losse studie gevonden die in geen enkele meta-analyse of systematische review was opgenomen en waarin gekeken werd naar de relatie tussen voedingspatroon en depressieve gevoelens tijdens de kindertijd [151], drie studies (gerapporteerd in zes manuscripten) met betrekking tot vetzuren [152-159]

en één met betrekking tot vitaminen en mineralen (gerapporteerd in twee manuscripten) [156,157] (zie Bijlage 1, Tabel 17).

### Voedingspatronen

Er werden twee systematische reviews gevonden waarin de relatie tussen kwaliteit van de voeding/voedingspatroon en internaliserende stoornis werd onderzocht [147,148] (zie Bijlage 1, Tabel 16). Internaliserende stoornis werd in beide reviews gedefinieerd als depressieve stoornis, depressieve symptomen, angstsymptomen, neerslachtigheid (*low mood*) en emotionele problemen. In totaal werden negen studies met zeer diverse designs, een variëteit aan uitkomstmaten en zeer diverse diëten geïncorporeerd in de twee reviews, wat de onderlinge vergelijkbaarheid zeer complex en bijna onmogelijk maakt. Over het algemeen werd aangetoond dat een ongezonder voedingspatroon geassocieerd was met meer mentale gezondheidsproblemen. De associatie tussen een gezond voedingspatroon en mentale gezondheidsproblemen was inconsistent.

Er werd één additionele losse cross-sectionele studie gevonden waarin gekeken werd naar de relatie tussen voedingspatroon en depressieve gevoelens gemeten met de Child Depression Inventory [151] (zie Bijlage 1, Tabel 17). Hogere light frisdrankconsumptie was geassocieerd met meer depressieve symptomen. Een hogere frequentie van ontbijt-, lunch- en dinerconsumptie was juist geassocieerd met mindere depressieve symptomen. Echter, vanwege de cross-sectionele aard van deze studie zou dit ook door omgekeerde causaliteit kunnen komen. Er was geen significante associatie tussen groente- en fruitconsumptie en depressieve symptomen. **Concluderend is er een mogelijke associatie tussen een ongezonder voedingspatroon en meer mentale gezondheidsproblemen in de kindertijd, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign. Er kan vanwege inconsistente resultaten geen conclusie getrokken worden over de associatie tussen een gezonder voedingspatroon en mentale gezondheidsproblemen in de kindertijd.**

### Vetzuren, vitaminen, mineralen

Er waren twee reviews waarin de focus lag op de relatie tussen nutriënten en depressieve gevoelens bij kinderen [149,150] (zie Bijlage 1, Tabel 16). Lopresti et al. (2015) includeerden studies waarin gekeken werd naar de relatie tussen N-3 vetzuren, vitamine C, vitamine D, zink, ijzer en B-vitamine en depressieve gevoelens bij kinderen [149]. Voor alle nutriënten, op ijzer na, was maar één studie beschikbaar. **Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie getrokken worden over het effect van vitamine C, vitamine D, zink, ijzer of B-vitamine op depressieve klachten/depressieve stoornis in de kindertijd.**

In de systematische review van Van de Rest et al. werd één studie opgenomen waarin gekeken werd naar het effect van N-3 vetzuursuppletie op depressieve stoornissen in de kindertijd [150]. Er werd een gunstig effect van N-3 vetzuursuppletie op depressieve klachten gevonden. Additioneel werd één losse studie (gerapporteerd in vier papers) gevonden waarin het effect van N-3 vetzuursuppletie, al dan niet in combinatie met psychoeducatie, op depressieve stoornissen werd onderzocht [152-155] (zie Bijlage 1, Tabel 17). In die studie werd geen effect getoond van N-3 vetzuursuppletie op depressie. **Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie getrokken worden over het effect van N-3 vetzuursuppletie op depressieve klachten/depressieve stoornissen in de kindertijd.**

Er werden nog drie losse studies gevonden waarin gekeken werd naar het effect van N-3 vetzuursuppletie op bipolaire stoornis [152-155,158,159] (zie Bijlage 1, Tabel 17). Beide studies van Wozniak lieten een gunstig effect zien van N-3 vetzuursuppletie op verschillende (bipolaire) depressiematen [158,159]. In de studie van Arnold werd geen effect gezien van de N-3 vetzuursuppletie op bipolaire stoornis [152-155]. **Vanwege een te beperkt aantal studies kan geen conclusie getrokken worden met betrekking tot het effect van N-3 vetzuursuppletie op bipolaire stoornis in de kindertijd.**

In één additionele losse studie werd het effect van een supplement met een veelheid van vitaminen, mineralen, aminozuren en antioxidanten op bipolaire stoornis onderzocht (Bijlage 1, Tabel 17) [156,157]. Er werd een afname in zowel depressieve score als in manie score gevonden. **Vanwege een**

**te beperkt aantal studies kan geen conclusie getrokken worden over het effect van een supplement met een veelheid van vitaminen, mineralen, aminozuren en antioxidanten op bipolaire stoornis in de kindertijd.**

#### Conclusies depressieve stoornissen bij kinderen

- Er is een mogelijke associatie tussen een ongezonder voedingspatroon en meer mentale gezondheidsproblemen in de kindertijd, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.

#### Aanbevelingen depressieve stoornissen bij kinderen

##### Onderzoek

- Longitudinale studies met adequate methoden om het voedingspatroon en/of specifieke nutriënten en depressie te meten zijn nodig om de relatie tussen deze componenten en depressieve klachten en depressieve stoornis in de kindertijd te onderzoeken.

##### Praktijk

- Aangezien er beperkt bewijs is voor associaties tussen voedingscomponenten en depressieve klachten en depressieve stoornis in de kindertijd worden geen praktijkaanbevelingen gedaan.

### 3.4 Algemene reflectie

In dit onderdeel van de kennissynthese werd de relatie tussen prenatale voeding of voeding tijdens de kindertijd en psychische aandoeningen in de kindertijd bestudeerd. Hierbij lag oorspronkelijk de focus op de psychische aandoeningen ADHD, ASS, depressie, angststoornissen en leerstoornissen in de kindertijd. Deze keuze was gebaseerd op de hoge prevalentiecijfers van deze stoornissen in de kindertijd en vanwege de grote impact op het leven van kinderen. Echter uit onze literatuurzoektocht bleek dat slechts vier studies beschikbaar waren naar de relatie tussen voeding in het algemeen en angst bij kinderen en 12 met betrekking tot leerstoornissen. Vanwege het beperkte aantal studies zijn deze aandoeningen niet meegenomen in de review.

Er is relatief weinig onderzoek beschikbaar naar de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen in de kindertijd. Met name de relaties tussen prenatale voeding en psychische aandoeningen in de kindertijd, en voeding tijdens de kindertijd en depressie werden slechts in een zeer beperkt aantal studies bestudeerd.

Het feit dat er weinig onderzoek is naar de relatie tussen prenatale voeding en psychische aandoeningen tijdens de kindertijd is een gemis, aangezien er duidelijke aanwijzingen zijn dat er een relatie is tussen prenatale voeding en fysieke en mentale gezondheid. Zo werd in de Hongerwinterstudie aangetoond dat kinderen die in de baarmoeder aan ernstige ondervoeding blootgesteld waren een verhoogde kans hadden op schizofrenie en antisociale persoonlijkheidsstoornissen [160]. Maar ook minder extreme, kleine verschillen in voedingsinname tijdens de zwangerschap zouden een rol kunnen spelen bij het ontwikkelen van psychische aandoeningen in de kindertijd. Zeker als in acht genomen wordt dat de hersenen tijdens de prenatale periode en de gehele kindertijd volop in ontwikkeling zijn [161].

De resultaten van deze kennissynthese laten zien dat er aanwijzingen zijn dat de kwaliteit van de voeding van de moeder en inname van foliumzuur, vitamine D en multivitaminen tijdens de zwangerschap gerelateerd zijn aan ASS en/of ADHD tijdens de kindertijd. Met het oog op levenslange, negatieve gevolgen van ADHD, ASS en depressie op zowel de persoon, de familie als de maatschappij, is het belangrijk om de associaties tussen prenatale voeding en psychische aandoeningen in de kindertijd verder te onderzoeken. Dit zou bijvoorbeeld kunnen door bij geboortecohorten aan te sluiten of door een breed opgezet voedingsonderzoek tijdens de zwangerschap met een follow-up in de kindertijd.

Ook op het gebied van voeding tijdens de kindertijd en depressie tijdens de kindertijd werd een beperkt aantal studies gevonden, waardoor geen uitspraken gedaan kunnen worden over de associatie tussen beide. Ook hier is dus meer onderzoek nodig, waarbij het belangrijk is methoden te gebruiken om zowel het voedingspatroon/nutriënten als depressieve klachten te meten. Mogelijkerwijs kunnen bevindingen met betrekking tot de relatie tussen voeding en depressieve klachten of stoornissen in andere leeftijdsgroepen een ingang bieden voor het onderzoek naar de relatie tussen voeding en depressieve klachten of stoornissen in de kindertijd.

Met betrekking tot voeding tijdens de kindertijd en ADHD en ASS tijdens de kindertijd waren veel meer studies beschikbaar, al lag de focus op een beperkt aantal aspecten van voeding. Er werden bijvoorbeeld in totaal 38 meta-analyses/systematische reviews gevonden naar de relatie tussen voeding tijdens de kindertijd en ADHD tijdens de kindertijd, waarvan 23 betrekking hadden op vetzuren en ADHD (60,5%). Daarnaast werden 46 meta-analyses/systematische reviews gevonden naar de relatie tussen voeding tijdens de kindertijd en ASS tijdens de kindertijd, 16 hiervan focusten op glutenvrij en/of caseïne-vrij dieet (35%) en 13 op vetzuren (28%). Er zijn dus ook nog duidelijke hiaten in de kennis met betrekking tot de relatie tussen voeding in de kindertijd en ASS/ADHD tijdens de kindertijd. Onder andere de relatie tussen voedingspatronen en ASS/ADHD, maar ook de causaliteit tussen suppletie van diverse nutriënten (o.a. ijzer, vitamine D, zink en magnesium) en ASS/ADHD blijven onduidelijk.

Als we kijken naar de studies die wel gevonden zijn, dan zien we dat veel studies van beperkte kwaliteit zijn. Er werd een veelvoud aan ADHD/ASS meetinstrumenten gebruikt en ook vaak meerdere ADHD/ASS meetinstrumenten in één studie. Ook werden vaak meerdere uitkomsten binnen één studie geanalyseerd zonder correctie voor meervoudig testen (verlaging van P-waarde) en vaak werd niet specifiek aangegeven welke maat de primaire uitkomstmaat was. Het analyseren van meerdere uitkomstmaten verhoogt de kans op een type I fout (concluderen dat er een significant verschil/effect is terwijl dat er in werkelijkheid niet is). Het is belangrijk dat onderzoekers een zo klein mogelijk aantal primaire uitkomstmaten kiezen die klinisch relevant zijn en de uitkomsten voor alle eindpunten rapporteren in het manuscript (dus niet alleen de significante effecten), om zo vertekening te voorkomen. Deze primaire eindpunten dienen van tevoren vastgelegd te worden [162,163]. Veel studies kenden slechts een klein deelnemersaantal. Kleine studies rapporteren vaak grotere (positieve) interventie-effecten, en worden door deze statistische significante resultaten vaker gepubliceerd (publicatiebias) [164]. Maar het is ook zo dat kleine studies vaker methodologische gebreken hebben.

Bij veel van de meta-analyses was sprake van hoge heterogeniteit. Dit duidt erop dat veel van de geïncludeerde studies erg verschillend waren en maakt dat de resultaten van de meta-analyses minder betrouwbaar zijn. Het is voor toekomstige onderzoeken raadzaam een opzet te kiezen met vergelijkbare maten (bijvoorbeeld suppletievorm, meetinstrumenten, etc.) zodat onderzoeken beter met elkaar vergeleken kunnen worden en betrouwbaardere meta-analyses uitgevoerd kunnen worden.

Er waren veel systematische reviews en meta-analyses die studies includeerden waarin de bloedwaarden vergeleken werden tussen kinderen met en kinderen zonder ADHD/ASS. Dit soort studies kunnen interessante ingangen verschaffen voor verder onderzoek. Echter er zou ook sprake kunnen zijn van omgekeerde causaliteit, wat wil zeggen dat lage niveaus van de nutriënten niet de oorzaak maar het gevolg zijn van andere factoren die een rol spelen bij de aandoening. Als de lage nutriëntstatus alleen een marker is voor andere factoren die een rol spelen bij het ontwikkelen van een aandoening, dan heeft suppletie mogelijk ook geen effect. Het is dus belangrijk om bevindingen met betrekking tot bloedwaarden verder te onderzoeken in suppletietrials, om aan te tonen of suppletie met deze nutriënten tot verbetering van de aandoening leidt.

Alles in acht nemend is er relatief weinig eenduidig bewijs voor de relatie tussen voeding (voedingspatronen en nutriënten) en psychische aandoeningen in de kindertijd. Het relatief hoge voorkomen en de hoge maatschappelijke en persoonlijke kosten die verbonden zijn aan psychische aandoeningen in de kindertijd rechtvaardigt meer onderzoek naar de causale invloed van voeding op het ontwikkelen en in stand houden van psychische aandoeningen.



## Referenties

1. Borge, T.C., et al., The importance of maternal diet quality during pregnancy on cognitive and behavioural outcomes in children: a systematic review and meta-analysis. *Bmj Open*, 2017. 7(9).
2. Wang, M., et al., The association between maternal use of folic acid supplements during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in children: a meta-analysis. *Molecular autism*, 2017. 8: p. 51.
3. Khoshbakht, Y., R. Bidaki, and A. Salehi-Abargouei, Vitamin D Status and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 2018. 9(1): p. 9-20.
4. Castro, K., et al., Folic acid and autism: What do we know? *Nutritional neuroscience*, 2016. 19(7): p. 310-317.
5. Gao, Y., et al., New Perspective on Impact of Folic Acid Supplementation during Pregnancy on Neurodevelopment/ Autism in the Offspring Children - A Systematic Review. *PloS one*, 2016. 11(11): p. e0165626.
6. DeVilbiss, E.A., et al., Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence. *British Journal of Nutrition*, 2015. 114(5): p. 663-672.
7. Focker, M., et al., Vitamin D and mental health in children and adolescents. *European child & adolescent psychiatry*, 2017. 26(9): p. 1043-1066.
8. Mazahery, H., et al., Vitamin D and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Nutrients*, 2016. 8(4): p. 236.
9. Freedman, R., S.K. Hunter, and M.C. Hoffman, Prenatal Primary Prevention of Mental Illness by Micronutrient Supplements in Pregnancy. *The American journal of psychiatry*, 2018. 175(7): p. 607-619.
10. Daraki, V., et al., High maternal vitamin D levels in early pregnancy may protect against behavioral difficulties at preschool age: the Rhea mother-child cohort, Crete, Greece. *European child & adolescent psychiatry*, 2018. 27(1): p. 79-88.
11. Virk, J., et al., Pre-conceptual and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake, behavioral problems, and hyperkinetic disorders: A study based on the Danish National Birth Cohort (DNBC). *Nutritional neuroscience*, 2018. 21(5): p. 352-360.
12. Abel, M.H., et al., Maternal Iodine Intake and Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a Large Prospective Cohort Study. *Nutrients*, 2017. 9(11).
13. Doyle, L.W., et al., School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 2015. 70(1): p. 13-15.
14. Ode, A., et al., Manganese and selenium concentrations in umbilical cord serum and attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *Environmental research*, 2015. 137: p. 373-381.
15. Bjork, M., et al., Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA neurology*, 2018. 75(2): p. 160-168.
16. Strom, M., et al., Folic acid supplementation and intake of folate in pregnancy in relation to offspring risk of autism spectrum disorder. *Psychological Medicine*, 2018. 48(6): p. 1048-1054.
17. Desoto, M.C. and R.T. Hitlan, Synthetic folic acid supplementation during pregnancy may increase the risk of developing autism. *Journal of Pediatric Biochemistry*, 2012. 2(4): p. 251-261.
18. Vinkhuyzen, A.A.E., et al., Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study. *Molecular psychiatry*, 2018. 23(2): p. 240-246.
19. Wu, D.M., et al., Relationship Between Neonatal Vitamin D at Birth and Risk of Autism Spectrum Disorders: the NBSIB Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 2018. 33(3): p. 458-466.
20. Chen, J., et al., Lower maternal serum 25(OH) D in first trimester associated with higher autism risk in Chinese offspring. *Journal of psychosomatic research*, 2016. 89: p. 98-101.
21. Goodrich, A.J., et al., Joint effects of prenatal air pollutant exposure and maternal folic acid supplementation on risk of autism spectrum disorder. *Autism Research*, 2018. 11(1): p. 69-80.
22. Levine, S.Z., et al., Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring. *JAMA psychiatry*, 2018. 75(2): p. 176-184.
23. Magnusson, C., et al., Maternal vitamin D deficiency and the risk of autism spectrum disorders: population-based study. *BJPsych open*, 2016. 2(2): p. 170-172.
24. Raghavan, R., et al., Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 2018. 32(1): p. 100-111.
25. Braun, J.M., et al., Brief report: are autistic-behaviors in children related to prenatal vitamin use and maternal whole blood folate concentrations? *Journal of autism and developmental disorders*, 2014. 44(10): p. 2602-2607.
26. Brown, C.M., D.W. Austin, and L. Busija, Observable essential fatty acid deficiency markers and autism spectrum disorder. *Breastfeeding review : professional publication of the Nursing Mothers' Association of Australia*, 2014. 22(2): p. 21-26.
27. DeVilbiss, E.A., et al., Antenatal nutritional supplementation and autism spectrum disorders in the Stockholm youth cohort: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2017. 359: p. j4273.
28. Gao, L., et al., Does Periconceptional Fish Consumption by Parents Affect the Incidence of Autism Spectrum Disorder and Intelligence Deficiency? A Case-control Study in Tianjin, China. *Biomedical and environmental sciences : BES*, 2016. 29(12): p. 885-892.
29. Julvez, J., et al., Maternal Consumption of Seafood in Pregnancy and Child Neuropsychological Development: A Longitudinal Study Based on a Population With High Consumption Levels. *American journal of epidemiology*, 2016. 183(3): p. 169-182.

30. Lyall, K., et al., Maternal dietary fat intake in association with autism spectrum disorders. *American journal of epidemiology*, 2013. 178(2): p. 209-220.
31. Schmidt, R.J., et al., Maternal intake of supplemental iron and risk of autism spectrum disorder. *American journal of epidemiology*, 2014. 180(9): p. 890-900.
32. Steenweg-de Graaff, J., et al., Maternal Fatty Acid Status During Pregnancy and Child Autistic Traits: The Generation R Study. *American journal of epidemiology*, 2016. 183(9): p. 792-799.
33. Strom, M., et al., Vitamin D measured in maternal serum and offspring neurodevelopmental outcomes: a prospective study with long-term follow-up. *Annals of nutrition & metabolism*, 2014. 64(3-4): p. 254-261.
34. Abel, M.H., et al., Suboptimal maternal iodine intake is associated with impaired child neurodevelopment at 3 years of age in the Norwegian mother and child cohort study. *Journal of Nutrition*, 2017. 147(7): p. 1314-1324.
35. Heilskov Rytter, M.J., et al., Diet in the treatment of ADHD in children - a systematic review of the literature. *Nordic journal of psychiatry*, 2015. 69(1): p. 1-18.
36. Catala-Lopez, F., et al., The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS one*, 2017. 12(7): p. e0180355.
37. Pelsser, L.M., et al., Diet and ADHD, Reviewing the Evidence: A Systematic Review of Meta-Analyses of Double-Blind Placebo-Controlled Trials Evaluating the Efficacy of Diet Interventions on the Behavior of Children with ADHD. *PLoS one*, 2017. 12(1): p. e0169277.
38. Sonuga-Barke, E.J., et al., Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *The American journal of psychiatry*, 2013. 170(3): p. 275-289.
39. Bloch, M.H. and A. Qawasmi, Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2011. 50(10): p. 991-1000.
40. Chang, J.P., et al., Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. *Neuropsychopharmacology*: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 2018. 43(3): p. 534-545.
41. Gillies, D., et al., Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012(7): p. Cd007986.
42. Hawkey, E. and J.T. Nigg, Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clinical psychology review*, 2014. 34(6): p. 496-505.
43. LaChance, L., et al., Omega-6 to Omega-3 Fatty Acid Ratio in Patients with ADHD: A Meta-Analysis. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, 2016. 25(2): p. 87-96.
44. Puri, B.K. and J.G. Martins, Which polyunsaturated fatty acids are active in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving PUFA supplementation? A fatty acid validated meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 2014. 90(5): p. 179-189.
45. Aben, A. and M. Danckaerts, Omega-3 and omega-6 fatty acids in the treatment of children and adolescents with ADHD. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 2010. 52(2): p. 89-97.
46. Agostoni, C., et al., Supplementation of N-3 LCPUFA to the diet of children older than 2 years: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2011. 53(1): p. 2-10.
47. Bloch, M.H. and J. Mulqueen, Nutritional supplements for the treatment of ADHD. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 2014. 23(4): p. 883-897.
48. Calderon-Moore, A., M. Pizarro-Castellanos, and A. Rizzoli-Cordoba, Systematic review of the efficacy and safety of omega 3 and omega 6 fatty acid supplementation in developmental neurological disorders. *Revision sistematica de la eficacia y seguridad del suplemento con acidos grasos omega 3 y omega 6 en los trastornos del neurodesarrollo. Boletin Medico del Hospital Infantil de Mexico*, 2012. 69(4): p. 265-270.
49. Derbyshire, E., Do Omega-3/6 Fatty Acids Have a Therapeutic Role in Children and Young People with ADHD? *Journal of lipids*, 2017. 2017: p. 6285218.
50. Grassmann, V., R.F. Santos-Galduroz, and J.C. Galduroz, Effects of low doses of polyunsaturated Fatty acids on the attention deficit/hyperactivity disorder of children: a systematic review. *Current neuropharmacology*, 2013. 11(2): p. 186-196.
51. Milte, C.M., N. Sinn, and P.R.C. Howe, Polyunsaturated fatty acid status in attention deficit hyperactivity disorder, depression, and Alzheimer's disease: towards an omega-3 index for mental health? *Nutrition Reviews*, 2009. 67(10): p. 573-590.
52. Ramakrishnan, U., B. Imhoff-Kunsch, and A.M. DiGirolamo, Role of docosahexaenoic acid in maternal and child mental health. *The American journal of clinical nutrition*, 2009. 89(3): p. 958s-962s.
53. Raz, R. and L. Gabis, Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Developmental medicine and child neurology*, 2009. 51(8): p. 580-592.
54. Sarris, J., et al., Complementary medicines (herbal and nutritional products) in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review of the evidence. *Complementary therapies in medicine*, 2011. 19(4): p. 216-227.
55. Tesei, A., et al., The potential relevance of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid to the etiopathogenesis of childhood neuropsychiatric disorders. *European child & adolescent psychiatry*, 2017. 26(9): p. 1011-1030.
56. Transler, C., et al., The impact of polyunsaturated fatty acids in reducing child attention deficit and hyperactivity disorders. *Journal of attention disorders*, 2010. 14(3): p. 232-246.

57. Scassellati, C., et al., Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2012. 51(10): p. 1003-1019.
58. Tseng, P.T., et al., Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 2018. 8(1): p. 788.
59. Wang, Y., et al., Iron Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one*, 2017. 12(1): p. e0169145.
60. Cortese, S. and M. Angriman, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Iron Deficiency, and Obesity: Is There a Link? *Postgraduate Medicine*, 2014. 126(4): p. 155-170.
61. Cortese, S., et al., Iron and attention deficit/hyperactivity disorder: What is the empirical evidence so far? A systematic review of the literature. *Expert review of neurotherapeutics*, 2012. 12(10): p. 1227-1240.
62. Ghanizadeh, A., A Systematic Review of Magnesium Therapy for Treating Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Archives of Iranian Medicine*, 2013. 16(7): p. 412-417.
63. Ghanizadeh, A. and M. Berk, Zinc for treating of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *European journal of clinical nutrition*, 2013. 67(1): p. 122-124.
64. Hariri, M. and L. Azadbakht, Magnesium, Iron, and Zinc Supplementation for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review on the Recent Literature. *International journal of preventive medicine*, 2015. 6: p. 83.
65. Milich, R. and W.E. Pelham, Effects of sugar ingestion on the classroom and playgroup behavior of attention deficit disordered boys. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1986. 54(5): p. 714-718.
66. Barling, J. and G. Bullen, Dietary factors and hyperactivity: a failure to replicate. *The Journal of genetic psychology*, 1985. 146(1): p. 117-123.
67. Kaplan, B.J., et al., Overall nutrient intake of preschool hyperactive and normal boys. *Journal of abnormal child psychology*, 1989. 17(2): p. 127-132.
68. Ghanizadeh, A. and B. Haddad, The effect of dietary education on ADHD, a randomized controlled clinical trial. *Annals of General Psychiatry*, 2015. 14 (1) (12).
69. Kim, K.M., et al., Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and dietary habits in elementary school children. *Appetite*, 2018. 127: p. 274-279.
70. Park, S., et al., Association between dietary behaviors and attention-deficit/hyperactivity disorder and learning disabilities in school-aged children. *Psychiatry research*, 2012. 198(3): p. 468-476.
71. Ríos-Hernández, A., et al., The Mediterranean Diet and ADHD in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 2017. 139(2): p. 52-52.
72. Woo, H.D., et al., Dietary patterns in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), in *Prenatal and childhood nutrition: Evaluating the neurocognitive connections.*, C. Croft and C. Croft, Editors. 2015, Apple Academic Press: Waretown, NJ, US. p. 213-230.
73. Wu, X., A. Ohinmaa, and P.J. Veugelers, The Influence of Health Behaviours in Childhood on Attention Deficit and Hyperactivity Disorder in Adolescence. *Nutrients*, 2016. 8(12).
74. Yan, S., et al., Dietary patterns are associated with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms among preschoolers in mainland China. *European journal of clinical nutrition*, 2018.
75. Yu, C.J., et al., Sugar-Sweetened Beverage Consumption Is Adversely Associated with Childhood Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *International journal of environmental research and public health*, 2016. 13(7).
76. Zhou, F., et al., Dietary, Nutrient Patterns and Blood Essential Elements in Chinese Children with ADHD. *Nutrients*, 2016. 8(6).
77. Pelsser, L.M. and J.K. Buitelaar, Favourable effect of a standard elimination diet on the behavior of young children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a pilot study. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 2002. 146(52): p. 2543-2547.
78. Kean, J.D., et al., Reduced inattention and hyperactivity and improved cognition after marine oil extract (PC-SO-524(R)) supplementation in children and adolescents with clinical and subclinical symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*, 2017. 234(3): p. 403-420.
79. Tarta-Arsene, O., et al., Dietary omega-3 fatty acids supplementation for attention deficit with hyperactivity disorder in epileptic children. *Farmacia*, 2017. 65(4): p. 550-556.
80. Meguid, N., et al., Role of plasma fatty acids in Egyptian children with attention deficit hyperactivity disorder. *International journal of pharmaceutical and clinical research*. 8 (7) (pp 671-675), 2016. Date of publication: July 2016., 2016.
81. Hirayama, S., et al., The effect of phosphatidylserine administration on memory and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*, 2014. 27 Suppl 2: p. 284-291.
82. Huss, M., A. Volp, and M. Stauss-Grabo, Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention-deficit/hyperactivity problems - an observational cohort study. *Lipids in health and disease*, 2010. 9: p. 105.
83. Cornu, C., et al., A double-blind placebo-controlled randomised trial of omega-3 supplementation in children with moderate ADHD symptoms. *European child & adolescent psychiatry*, 2018. 27(3): p. 377-384.
84. Panahandeh, G., et al., The effect of adding ferrous sulfate to methylphenidate on attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 2017. 8(4): p. 138-142.

85. Elshorbagy, H.H., et al., Impact of Vitamin D Supplementation on Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children. *The Annals of pharmacotherapy*, 2018. 52(7): p. 623-631.
86. Mohammadpour, N., et al., Effect of vitamin D supplementation as adjunctive therapy to methylphenidate on ADHD symptoms: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Nutritional neuroscience*, 2018. 21(3): p. 202-209.
87. El Baza, F., et al., Magnesium supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 2016. 17(1): p. 63-70.
88. Uckardes, Y., et al., Effects of zinc supplementation on parent and teacher behaviour rating scores in low socioeconomic level Turkish primary school children. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 2009. 98(4): p. 731-736.
89. Ornoy, A., et al., Lack of severe long-term outcomes of acute, subclinical B1 deficiency in 216 children in Israel exposed in early infancy. *Pediatric research*, 2013. 73(1): p. 111-119.
90. Coleman, M., et al., The role of whole blood serotonin levels in monitoring vitamin B6 and drug therapy in hyperactive children. *Agents and Actions*, 1975. 5(5): p. 496.
91. Firouzkouhi, M.M., T. Rakhshani, and M. Khosravi, Effectiveness of methylphenidate supplemented by zinc, calcium, and magnesium for treatment of ADHD patients in the city of Zahedan. *Shiraz e medical journal*, 2016. 17(9).
92. Gordon, H.A., et al., Clinically Significant Symptom Reduction in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated with Micronutrients: An Open-Label Reversal Design Study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2015. 25(10): p. 783-798.
93. Rucklidge, J.J., et al., Vitamin-mineral treatment improves aggression and emotional regulation in children with ADHD: a fully blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 2018. 59(3): p. 232-246.
94. Dykman, K.D. and R.A. Dykman, Effect of nutritional supplements on attentional-deficit hyperactivity disorder. *Integrative physiological and behavioral science : the official journal of the Pavlovian Society*, 1998. 33(1): p. 49-60.
95. Ghanizadeh, A., Z. Sayyari, and M.R. Mohammadi, Effect of methylphenidate and folic Acid on ADHD symptoms and quality of life and aggression: a randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Iranian journal of psychiatry*, 2013. 8(3): p. 108-112.
96. Riahi, F., A. Tashakori, and G.S. Vanani, Effects of Folic Acid on Appetite in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Treated with Methylphenidate: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Iranian journal of medical sciences*, 2018. 43(1): p. 9-17.
97. Piwowarczyk, A., et al., Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *European journal of nutrition*, 2018. 57(2): p. 433-440.
98. Mari-Bauset, S., et al., Evidence of the Gluten-Free and Casein-Free Diet in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Journal of Child Neurology*, 2014. 29(12): p. 1718-1727.
99. Hurwitz, S., The Gluten-Free, Casein-Free Diet and Autism Limited Return on Family Investment. *Journal of Early Intervention*, 2013. 35(1): p. 3-19.
100. Buie, T., The relationship of autism and gluten. *Clinical therapeutics*, 2013. 35(5): p. 578-583.
101. Mulloy, A., et al., Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2010. 4(3): p. 328-339.
102. Mulloy, A., et al., Addendum to "gluten-free and casein-free diets in treatment of autism spectrum disorders: A systematic review". *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2011. 5(1): p. 86-88.
103. Millward, C., et al., Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2004(2): p. Cd003498.
104. Millward, C., et al., Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008(2).
105. Christison, G.W. and K. Ivany, Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff? *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 2006. 27(2 Suppl): p. S162-171.
106. Bostock, E.C.S., K.C. Kirkby, and B.V.M. Taylor, The current status of the ketogenic diet in psychiatry. *Frontiers in Psychiatry*, 2017. 8.
107. Castro, K., et al., Effect of a ketogenic diet on autism spectrum disorder: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2015. 20: p. 31-38.
108. Gogou, M. and G. Kolios, Are therapeutic diets an emerging additional choice in autism spectrum disorder management? *World journal of pediatrics : WJP*, 2018. 14(3): p. 215-223.
109. Li, Y.J., Y.M. Li, and D.X. Xiang, Supplement intervention associated with nutritional deficiencies in autism spectrum disorders: a systematic review. *European journal of nutrition*, 2017.
110. Brondino, N., et al., Complementary and Alternative Therapies for Autism Spectrum Disorder. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
111. Sathe, N., et al., Nutritional and Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Pediatrics*, 2017. 139(6).
112. Williamson, E., et al., AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. *Medical Therapies for Children With Autism Spectrum Disorder-An Update*, 2017.
113. Cheng, Y.S., et al., Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2017. 13: p. 2531-2543.
114. Horvath, A., J. Lukasik, and H. Szajewska, Omega-3 Fatty Acid Supplementation Does Not Affect Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of nutrition*, 2017. 147(3): p. 367-376.
115. James, S., P. Montgomery, and K. Williams, Omega-3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (ASD). *The Cochrane database of systematic reviews*, 2011(11): p. Cd007992.

116. Agostoni, C., et al., The Role of Omega-3 Fatty Acids in Developmental Psychopathology: A Systematic Review on Early Psychosis, Autism, and ADHD. *International journal of molecular sciences*, 2017. 18(12).
117. Gogou, M. and G. Kolios, The effect of dietary supplements on clinical aspects of autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. *Brain & development*, 2017. 39(8): p. 656-664.
118. Li, Y.J., et al., Dietary Supplement for Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder: Where Are We Now and Where Should We Go? *Frontiers in psychiatry*, 2017. 8: p. 155.
119. Roux, C.I., Use of omega-3 for improving behavioural outcomes in autism spectrum disorder in children: A review of the literature. *Australian Journal of Herbal Medicine*, 2015. 27(3): p. 105-110.
120. Bent, S., K. Bertoglio, and R.L. Hendren, Omega-3 fatty acids for autistic spectrum disorder: a systematic review. *Journal of autism and developmental disorders*, 2009. 39(8): p. 1145-1154.
121. Wang, T.T., et al., Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2016. 25(4): p. 341-350.
122. Gillberg, C., et al., The role of cholesterol metabolism and various steroid abnormalities in autism spectrum disorders: A hypothesis paper. *Autism Research*, 2017. 10(6): p. 1022-1044.
123. Kocovska, E., et al., Vitamin D and autism: clinical review. *Research in developmental disabilities*, 2012. 33(5): p. 1541-1550.
124. Murza, K.A., et al., Vitamin B-6-magnesium treatment for autism: the current status of the research. *Magnesium Research*, 2010. 23(2): p. 115-117.
125. Nye, C. and A. Brice, Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2002(4): p. Cd003497.
126. Kleijnen, J. and P. Knipschild, Niacin and vitamin B6 in mental functioning: a review of controlled trials in humans. *Biological psychiatry*, 1991. 29(9): p. 931-941.
127. Tseng, P.T., et al., Peripheral iron levels in children with autism spectrum disorders vs controls: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 2018. 50: p. 44-52.
128. Babaknejad, N., et al., The Relationship between Zinc Levels and Autism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iranian Journal of Child Neurology*, 2016. 10(4): p. 1-9.
129. El-Rashidy, O., et al., Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study. *Metabolic brain disease*, 2017. 32(6): p. 1935-1941.
130. Pennesi, C.M. and L.C. Klein, Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report. *Nutritional neuroscience*, 2012. 15(2): p. 85-91.
131. Harris, C. and B. Card, A pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with Autism Spectrum Disorder. *Complementary therapies in medicine*, 2012. 20(6): p. 437-440.
132. Amin, O.R. and A.A. Abdou, Dermorphin peptide action in a sample of Arab children with autistic spectrum disorder. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 2011. 48(1): p. 19-24.
133. Nazni, P., E.G. Wesely, and V. Nishadevi, Impact of casein and gluten free dietary intervention on selected autistic children. *Iranian Journal of Pediatrics*, 2008. 18(3): p. 244-250.
134. Al-Ayadhi, L.Y., et al., Behavioral Benefits of Camel Milk in Subjects with Autism Spectrum Disorder. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 2015. 25(11): p. 819-823.
135. Keim, S.A., et al., omega-3 and omega-6 Fatty Acid Supplementation May Reduce Autism Symptoms Based on Parent Report in Preterm Toddlers. *The Journal of nutrition*, 2018. 148(2): p. 227-235.
136. Ooi, Y.P., et al., Omega-3 fatty acids in the management of autism spectrum disorders: findings from an open-label pilot study in Singapore. *European journal of clinical nutrition*, 2015. 69(8): p. 969-971.
137. Parellada, M., et al., Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: Effect on cell membrane composition and behavior. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 2017. 27(12): p. 1319-1330.
138. Ali, Y., et al., Prospective cohort study of vitamin D and autism spectrum disorder diagnoses in early childhood. *Autism*, 2018. 01.
139. Bittker, S.S. and K.R. Bell, Acetaminophen, antibiotics, ear infection, breastfeeding, vitamin D drops, and autism: an epidemiological study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2018. 14: p. 1399-1414.
140. Jia, F., et al., Fluctuations in clinical symptoms with changes in serum 25(OH) vitamin D levels in autistic children: Three cases report. *Nutritional neuroscience*, 2018: p. 1-4.
141. Sun, C., et al., Efficacy of Folic Acid Supplementation in Autistic Children Participating in Structured Teaching: An Open-Label Trial. *Nutrients*, 2016. 8(6).
142. Gillberg, C., et al., Folic acid as an adjunct in the treatment of children with the autism fragile-X syndrome (AFRAX). *Developmental medicine and child neurology*, 1986. 28(5): p. 624-627.
143. Guo, M., et al., Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): A pilot study. *Brain research bulletin*, 2018. 137: p. 35-40.
144. Liu, J., et al., Effect of vitamin A supplementation on gut microbiota in children with autism spectrum disorders - a pilot study. *BMC microbiology*, 2017. 17(1): p. 204.
145. Fattal-Valevski, A., et al., Delayed language development due to infantile thiamine deficiency. *Developmental medicine and child neurology*, 2009. 51(8): p. 629-634.
146. Antonucci, N., S. Pacini, and M. Ruggiero, Clinical case report of a novel immunotherapeutic approach to autism spectrum disorders based on an emulsion of chondroitin sulfate, vitamin D3 and oleic acid. *American Journal of Immunology*, 2017. 13(3): p. 180-185.
147. O'Neil, A., et al., Relationship Between Diet and Mental Health in Children and Adolescents: A Systematic Review. *American Journal of Public Health*, 2014. 104(10): p. E31-E42.

148. Khalid, S., C.M. Williams, and S.A. Reynolds, Is there an association between diet and depression in children and adolescents? A systematic review. *The British journal of nutrition*, 2016. 116(12): p. 2097-2108.
149. Lopresti, A.L., A review of nutrient treatments for paediatric depression. *Journal of affective disorders*, 2015. 181: p. 24-32.
150. van de Rest, O., et al., B vitamins and n-3 fatty acids for brain development and function: review of human studies. *Annals of nutrition & metabolism*, 2012. 60(4): p. 272-292.
151. Dennison-Farris, M., et al., Obesogenic Behaviors, Self-Efficacy, and Depressive Symptoms in American Indian Children. *American Indian and Alaska native mental health research (Online)*, 2017. 24(2): p. 18-39.
152. Arnold, L.E., et al., Omega-3 Fatty Acid Plasma Levels Before and After Supplementation: Correlations with Mood and Clinical Outcomes in the Omega-3 and Therapy Studies. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2017. 27(3): p. 223-233.
153. Fristad, M.A., et al., Pilot Randomized Controlled Trial of Omega-3 and Individual-Family Psychoeducational Psychotherapy for Children and Adolescents With Depression. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 2016: p. 1-14.
154. Fristad, M.A., et al., A Randomized Controlled Trial of Individual Family Psychoeducational Psychotherapy and Omega-3 Fatty Acids in Youth with Subsyndromal Bipolar Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2015. 25(10): p. 764-774.
155. Young, A.S., et al., Psychoeducational Psychotherapy and Omega-3 Supplementation Improve Co-Occurring Behavioral Problems in Youth with Depression: Results from a Pilot RCT. *Journal of abnormal child psychology*, 2017. 45(5): p. 1025-1037.
156. Frazier, E.A., M.A. Fristad, and L.E. Arnold, Feasibility of a nutritional supplement as treatment for pediatric bipolar spectrum disorders. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 2012. 18(7): p. 678-685.
157. Frazier, E.A., et al., Nutritional and safety outcomes from an open-label micronutrient intervention for pediatric bipolar spectrum disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2013. 23(8): p. 558-567.
158. Wozniak, J., et al., Omega-3 fatty acid monotherapy for pediatric bipolar disorder: a prospective open-label trial. *European neuropsychopharmacology. The journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 2007. 17(6-7): p. 440-447.
159. Wozniak, J., et al., A randomized clinical trial of high eicosapentaenoic acid omega-3 fatty acids and inositol as monotherapy and in combination in the treatment of pediatric bipolar spectrum disorders: a pilot study. *The Journal of clinical psychiatry*, 2015. 76(11): p. 1548-1555.
160. Roseboom, T.J., et al., Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Maturitas*, 2011. 70(2): p. 141-145.
161. Cusick, S.E. and M.K. Georgieff, The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the "First 1000 Days". *J Pediatr*, 2016. 175: p. 16-21.
162. Schulz, K.F. and D.A. Grimes, Multiplicity in randomised trials I: endpoints and treatments. *The Lancet*, 2005. 365(9470): p. 1591-1595.
163. Streiner, D.L., Best (but oft-forgotten) practices: the multiple problems of multiplicity—whether and how to correct for many statistical tests. *The American journal of clinical nutrition*, 2015. 102(4): p. 721-728.
164. Turner, R.M., S.M. Bird, and J.P. Higgins, The impact of study size on meta-analyses: examination of underpowered studies in Cochrane reviews. *PloS one*, 2013. 8(3): p. e59202.

4

# Voeding in relatie tot psychische aandoeningen

Adolescentie



## 4.1 Inleiding

Dit hoofdstuk behandelt de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen in de adolescentie – hier gedefinieerd als de levensfase van 12 tot 25 jaar. Hierbij ligt de focus op depressieve en bipolaire stoornissen, angststoornissen en psychotische stoornissen inclusief UHR ('ultra high-risk': een klinisch verhoogd risico op het ontwikkelen van een psychose).

Na de-duplicatie werden voor deze leeftijdsfase initieel 6.056 studies gevonden. Hiervan bleven uiteindelijk 76 originele studies over waarin de relatie werd onderzocht tussen voeding en ten minste één van de psychiatrische aandoeningen in adolescenten. Daarnaast werden twee reviews gevonden, die in dit onderzoek echter niet apart worden beschreven. De reden hiervoor is dat de originele artikelen die in de reviews zijn geïnccludeerd ook in onze zoekresultaten naar voren kwamen en als zodanig zijn beschreven. Vanwege het beperkte aantal studies dat onder adolescenten is verricht, hebben wij ervoor gekozen ook de studies met betrekking tot aparte voedingsgroepen zoals bijvoorbeeld vis op te nemen.

In dit hoofdstuk bespreken we allereerst de studies met betrekking tot depressieve en bipolaire stoornissen (onderdeel 4.2). Een aantal studies onderzocht zowel depressieve als angstklachten. In onderdeel 4.2 rapporteren we alléén de resultaten met betrekking tot depressieve stoornissen. De resultaten met betrekking tot angststoornissen komen aan de orde in onderdeel 4.3. Ten slotte bespreken we in onderdeel 4.4 psychotische stoornissen en UHR.

Per aandoening bespreken we telkens de volgende literatuur:

1. Studies met betrekking tot voedingspatronen. Hier zijn ook de studies ondergebracht die de relatie bestudeerden tussen psychische aandoeningen en gezonde en/of ongezonde voedingsgroepen.
2. Studies met betrekking tot vetzuren.
3. Studies met betrekking tot vitaminen en mineralen. In deze paragrafen worden ook studies besproken die overige nutriënten onderzochten, alsmede studies met betrekking tot deficiënties.

Iedere paragraaf begint met een korte algemene beschrijving van de geïnccludeerde studies, hun kwaliteit en de gebruikte designs. Daarna worden de resultaten beschreven. Waar nodig verstrekken we aanvullende details, bijvoorbeeld over bijzondere kenmerken van de steekproef of meetinstrumenten. Aan het eind van iedere paragraaf vatten we de belangrijkste resultaten kort samen.

## 4.2 Voedingspatronen en nutriënten in relatie tot depressieve stoornissen

In totaal werd in 57 originele studies de relatie tussen voedingspatronen, nutriënten en depressieve klachten/stoornissen onderzocht. De studies die voedingspatronen of voedingsgroepen onderzochten waren veelal cross-sectionele studies, uitgevoerd onder gezonde adolescenten. Studies die vetzuren, vitaminen en mineralen in relatie tot depressieve klachten/stoornissen onderzochten maakten overwegend gebruik van een interventie (suppletie). Sommige van deze studies werden uitgevoerd in een klinische patiëntenpopulatie. Een enkele studie had een prospectief design. De meeste studies inclueerden zowel mannen als vrouwen. Wanneer studies alleen vrouwen of mannen in onderzoek hadden, of wanneer sekseverschillen werden gevonden, is dit bij de resultaten vermeld.

### 4.2.1 Voedingspatronen

In totaal werd in 31 originele studies het verband tussen voedingspatronen en depressieve klachten onderzocht. Een overzicht van deze studies wordt weergegeven in Tabel 1 van Bijlage 2. De meeste studies maakten gebruik van zelfrapportage-instrumenten om depressieve klachten te meten. In één studie werd aan deelnemers gevraagd of ze door een arts gediagnosticeerd waren met een depressieve stoornis [1]. Twee andere studies beschreven een depressieve stoornis aan de hand van zelfrapportage met behulp van een gestructureerde vragenlijst [2,3].



## Gezonde en ongezonde voedingspatronen

In tien studies, waaronder vier prospectieve cohort- en zes cross-sectionele studies, werd de relatie tussen gezonde en ongezonde voedingspatronen en depressieve klachten in een gezonde populatie onderzocht [2,4-12]. Hierbij werd een gezond voedingspatroon over het algemeen gedefinieerd als een voedingspatroon bestaande uit veel groente en fruit in combinatie met weinig vet, suiker en calorierijk voedsel. Twee studies onderzochten specifiek een Mediterraan voedingspatroon. Een ongezond voedingspatroon werd in deze studies veelal gedefinieerd als consumptie van veel vlees, fastfood, snacks, kant-en-klaar-/afhaalmaaltijden, frisdrank en zoetheid (koekjes, chocolade, etc.). Eén studie onderzocht specifiek een Westers voedingspatroon. In zowel de vier prospectieve als de zes cross-sectionele studies werd consistent een associatie gevonden tussen een gezond voedingspatroon, inclusief een Mediterraan voedingspatroon, en minder depressieve klachten enerzijds en tussen een ongezond voedingspatroon en depressieve klachten anderzijds [2,4-12]. In slechts twee studies werd een potentieel sekseverschil onderzocht. Jacka et al. [5] vonden in een prospectieve cohortstudie dat sekse geen invloed had op de relatie tussen voedingspatronen en depressieve klachten. Voltas et al. [11] vonden een associatie tussen een Mediterraan voedingspatroon en minder depressieve klachten bij vrouwen, maar niet bij mannen. Wu et al. [9] onderzochten tevens de wederkerigheid van het verband tussen een ongezond voedingspatroon en depressieve klachten. Zij rapporteerden zowel een verhoogd risico op depressieve klachten bij adolescenten met een ongezond voedingspatroon als een verhoogd risico op een ongezond voedingspatroon bij adolescenten met depressieve klachten. **Samenvattend laten vier prospectieve cohortstudies en zes cross-sectionele studies consistent een associatie zien tussen een gezond voedingspatroon en minder depressieve klachten enerzijds en een ongezond voedingspatroon en meer depressieve klachten anderzijds. Er wordt daarom geconcludeerd dat er mogelijk een associatie is tussen een gezond voedingspatroon en minder depressieve klachten en een ongezond voedingspatroon en meer depressieve klachten, op basis van studies met een zeer zwak tot matig sterk onderzoeksdesign.**

## Overige voedingspatronen

In twee cross-sectionele studies en één trial werden specifieke voedingspatronen in relatie tot depressieve klachten onderzocht. Een hogere mate van naleven van het DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) dieet was geassocieerd met een lager risico op depressieve klachten [13]. Eén studie onderzocht het verband tussen een vegetarisch of semi-vegetarisch (enkel exclusie van rood vlees) voedingspatroon en de prevalentie van depressieve stoornissen (zelfrapportage) onder Australische vrouwen. De vegetarische en semi-vegetarische vrouwen rapporteerden vaker een depressieve stoornis dan hun niet-vegetarische leeftijdsgenoten [1]. Ten slotte werd in één experimentele studie met een gerandomiseerd cross-over design het verband tussen depressieve klachten en een dieet gekenmerkt door hoge of lage tryptofaaninname onderzocht [14]. Deelnemers rapporteerden minder depressieve klachten na een hoog-tryptofaan dieet vergeleken met een laag-tryptofaan dieet. Tijdens het volgen van een dieet laag in tryptofaan namen depressieve klachten toe tot een niveau vergelijkbaar met de cut-off voor een klinische depressieve stoornis (zelfrapportage). **Samengevat, er is nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen specifieke voedingspatronen en depressieve klachten.**

## Kwaliteit van voedingspatronen

Vier cross-sectionele studies onderzochten de associatie tussen kwaliteit van het voedingspatroon en depressieve klachten [15-18]. Twee van deze studies onderzochten een gemengde man/vrouw populatie, één studie onderzocht enkel vrouwen en één studie onderzocht een populatie zwangere vrouwen. Twee studies definieerden dieetkwaliteit als de mate waarin landelijke voedingsrichtlijnen werden nageleefd [15,17], één studie definieerde de kwaliteit van dieet als de inname van macro- en micronutriënten en één studie definieerde een gezond voedingspatroon als hoge kwaliteit en een relatief ongezond voedingspatroon als lage dieetkwaliteit. Ondanks methodologische verschillen tussen de studies werd in drie van de vier studies gerapporteerd dat een hoge kwaliteit van het voedingspatroon geassocieerd was met minder depressieve klachten terwijl een lage kwaliteit van het voedingspatroon

juist geassocieerd was met meer depressieve klachten. Hall et al. [16] vonden geen relatie tussen de inname van micro- en macronutriënten (hoge kwaliteit wanneer inname voldeed aan nationale voedingsrichtlijnen) en het risico op depressieve klachten bij gezonde jongvolwassenen. Samenvattend vonden drie van de vier studies aanwijzingen voor een mogelijke associatie tussen kwaliteit van het voedingspatroon en depressieve klachten. Er is echter nog onvoldoende bewijs om te kunnen concluderen dat de kwaliteit van het voedingspatroon is geassocieerd met depressieve klachten.

### **Glycemische index/lading**

Eén cross-sectionele studie onderzocht de relatie tussen glycemische lading (GL) / index (GI) en depressieve klachten [19] onder 3.963 Japanse vrouwen van 18-jarige en middelbare leeftijd. In dit hoofdstuk zijn alleen de resultaten met betrekking tot adolescenten opgenomen. Dieet GI en GL worden gezien als maat voor respectievelijk koolhydraatkwaliteit en -kwantiteit en zijn gebaseerd op de toename van het glucosegehalte in het bloed. Voedsel met een hoge GI en GL kan voor een daling in bloedsuikerspiegel zorgen, wat theoretisch zou kunnen leiden tot depressieve klachten [19]. Hogere GI was geassocieerd met een lagere prevalentie van depressieve klachten. GL was daarentegen niet geassocieerd met depressieve klachten. **Concluderend is er nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen GL/GI en depressieve klachten.**

### **Gezonde en ongezonde voedingsgroepen**

De associatie tussen gezonde en ongezonde voedingsgroepen en depressieve klachten werd onderzocht in twaalf studies, waarvan één prospectieve cohortstudie, één trial en 10 cross-sectionele studies. Gezonde voedingsgroepen bestonden uit groente en fruit, in één studie aangevuld met peulvruchten, zaden en noten [3] en in één studie met zuivel [20]. Ongezonde voedingsgroepen die veelal werden onderzocht waren frisdrank, zoete en hartige snacks, kant-en-klaarmaaltijden en junkfood. De meerderheid van deze studies werd uitgevoerd onder Aziatische adolescenten.

#### **• Gezond**

In elf studies werd de consumptie van gezonde voedingsgroepen in relatie tussen depressieve klachten onderzocht, waarvan vijf studies aantoonde dat het eten van gezonde voedingsgroepen, met name groente en fruit, geassocieerd was met minder depressieve klachten in gezonde adolescenten [3,20-23]. Eén studie onderzocht specifiek de associatie tussen visconsumptie en depressieve klachten [24] en vond dat hogere frequentie van visinname geassocieerd was met minder depressieve klachten. Twee cross-sectionele studies vonden geen associatie tussen consumptie van gezonde voedingsgroepen waaronder groente en fruit en vitaminen- en mineralenrijke voeding enerzijds en depressieve klachten anderzijds [25,26]. Eén studie vond juist dat het eten van veel fruit geassocieerd was met meer depressieve klachten bij Afrikaanse en Kaukasische, maar niet bij Aziatische studenten [27]. In deze studie [27] werd tevens gevonden dat een hoge mate van aardappel- en wortelconsumptie geassocieerd was met minder depressieve klachten onder Aziatische studenten. Hierbij moet echter vermeld worden dat dit onderzoek in vergelijking met veel andere (cross-sectionele) studies van lage kwaliteit was. Zo werden bijvoorbeeld zowel depressieve klachten en consumptie van de aparte voedingsgroepen gemeten aan de hand van slechts één vraag.

Drie studies, waarvan twee cross-sectionele en één interventiestudie, onderzochten specifiek de associatie tussen groente- en fruitconsumptie en depressieve klachten bij adolescenten. Brookie et al. [28] onderzochten specifiek of het eten van rauwe groente en fruit positief geassocieerd was met depressieve klachten in vergelijking met het eten van gekookte of ingeblikte groente en fruit. Consumptie van rauwe groente en fruit was geassocieerd met een betere stemming en minder depressieve klachten, terwijl consumptie van gekookte of ingeblikte groente en fruit alleen geassocieerd was met een betere stemming. In de interventiestudie van Conner et al. [29] werd gedurende 13 dagen extra groente en fruit uitgedeeld aan deelnemers. Ondanks toename in consumptie, vonden de onderzoekers geen verandering in depressieve klachten maar wel op algemeen welbevinden. Haibach et al. [30] onderzochten door middel van een prospectieve cohortstudie of groente- en fruitconsumptie het verband tussen roken en depressieve stemming modereerde. Zij vonden

dat groente- en fruitinname de relatie tussen roken en depressieve klachten modereerde, zowel cross-sectioneel als longitudinaal. **Samengevat vond de meerderheid van de studies dat meer consumptie van gezonde voedingsgroepen geassocieerd was met minder depressieve klachten. Echter vond één studie een tegenovergestelde associatie en rapporteerden twee studies helemaal geen associatie tussen gezonde voedingsgroepen en depressieve klachten. Daarom wordt geconcludeerd dat er op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign geen eenduidig bewijs is voor een associatie tussen consumptie van gezonde voedingsgroepen en depressieve klachten.**

#### • Ongezonderd

Ongezonde voedingsgroepen in relatie tot depressieve klachten werden onderzocht in zeven cross-sectionele studies [21-23,25-27,31]. Vijf van deze studies vonden dat consumptie van ongezonde voedingsgroepen geassocieerd was met meer depressieve klachten. Specifiek werd een associatie gevonden tussen grote mate van consumptie van kant-en-klaarmaaltijden [22,23], fast-food [22,23,31], junkfood/snacks (waaronder zoete en hartige snacks) [21,31] en frisdrank [31] en depressieve klachten. In aanvulling hierop werd in de studie van Castillo et al. [26] een associatie gevonden tussen het eten van veel 'energierijk' voedsel (zoals koekjes en patat) en meer depressieve klachten. De auteurs specificeren niet welke producten precies in de meting werden meegenomen. Opvallend is dat in de studie van Peltzer et al. [21] een hoge mate van snackconsumptie in het algemeen geassocieerd was met meer depressieve klachten, terwijl een hoge mate van chocolade- en suikerconsumptie juist geassocieerd was met minder depressieve klachten. Twee studies vonden geen associatie tussen ongezond voedsel en depressieve klachten; Arat [27] vond geen associatie tussen depressieve klachten en frisdrankconsumptie en Fulkerson et al. [25] vond geen associatie tussen energie-inname uit ongezond voedsel en depressieve klachten. **Samenvattend vonden vijf studies een associatie tussen grote mate van consumptie van ongezonde voeding en meer depressieve klachten. Twee studies vonden geen verband tussen ongezonde voeding en depressieve klachten. Daarom wordt geconcludeerd dat er een mogelijke associatie is tussen een hogere inname van ongezonde voedingsgroepen en meer depressieve klachten, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.**

## 4.2.2 Vetzuren in relatie tot depressieve en bipolaire stoornissen

Twee studies onderzochten de associatie tussen inname van vetzuren via de voeding en depressieve klachten/stoornissen [32,33] en zeven studies onderzochten het effect van vetzuursuppletie op depressieve klachten [34-40]. Zeven studies hadden als uitkomstmaat depressieve klachten/symptomen, waarvan twee studies verricht werden in gezonde adolescenten, drie in patiënten met een depressieve stoornis en twee in patiënten met een bipolaire I of II stoornis. Een overzicht van de geïncludeerde studies wordt weergegeven in Bijlage 2, Tabel 2.

### Vetzuren ingenomen via de voeding

Murakami et al. [32] onderzochten de relatie tussen inname van N-3 vetzuren en depressieve klachten onder gezonde adolescenten aan de hand van een cross-sectioneel design, waarbij ze onderscheid maakten tussen mannen en vrouwen. Zij rapporteerden een associatie tussen hoge vis-, EPA- en DHA-consumptie en minder depressieve symptomen bij jongens. Deze relatie werd niet geobserveerd bij meisjes. In een driejarige prospectieve cohortstudie werd de relatie tussen depressieve klachten in gezonde adolescenten en consumptie van zowel N-3 als N-6 vetzuren onderzocht [33]. Op zowel 14- als 17-jarige leeftijd (cross-sectionele analyse) werd een associatie gevonden tussen hogere N-3/N-6 vetzuurinname en minder depressieve klachten. Daarnaast was hoge N-3 vetzuurconsumptie op baseline geassocieerd met minder depressieve symptomen op zowel baseline (14 jaar) als follow-up (17 jaar). Deze relatie was echter niet meer significant na correctie voor covariaten zoals totale energie-inname en fysieke inspanning. **Samenvattend is er nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen N-3 en N-6 vetzuurinname via de voeding en depressieve klachten.**

## Vetzuursuppletie

Zeven vetzuursuppletiestudies werden gevonden, waarvan twee studies werden verricht in een niet-klinische groep adolescenten, drie studies onder patiënten met een (klinisch) gediagnosticeerde depressieve stoornis en twee studies onder bipolaire patiënten. Vijf van deze studies waren gerandomiseerde trials [34-38] en twee studies hadden een 'open-label' design (trials) [39,40].

### • Depressieve klachten en stoornissen

Bij gezonde adolescenten werd geen effect gevonden van 12-weeken suppletie met 2,4 gram N-3 vetzuren op depressieve symptomen [37]. Echter werd in twee van de drie studies, verricht onder adolescenten met een depressieve stoornis, en in één studie in een niet-klinische populatie een positief effect van vetzuursuppletie op depressieve klachten gevonden, ondanks verschillen in dosis, behandelduur en andere methodologische verschillen (zie Bijlage 2, Tabel 2). Trebaticka et al. [38] en McNamara et al. [40] vonden beiden een afname van depressieve symptomen na vetzuursuppletie. Echter werd in de studie van McNamara et al. het effect van een lage dosering (2,4 gram per dag) vergeleken met een hoge dosering (16,2 gram per dag), waarbij geen gebruik gemaakt werd van een controlegroep. Hierdoor kan een placebo-effect niet worden uitgesloten. Opvallend was dat McNamara et al. enkel een afname van klachten vonden bij een hoge dosering. Echter na exclusie van deelnemers die de studie niet hadden afgerond werd wel een positief effect gevonden van een lagere dosering visolie op depressieve symptomen. In aanvulling hierop werd door Ginty & Conklin [35] tevens een positief effect van vetzuursuppletie gevonden op depressieve klachten bij niet klinisch gediagnosticeerde adolescenten die wel voldeden aan de criteria voor een depressieve stoornis op basis van een zelfrapportagevragenlijst. Ten slotte vonden Gabbay et al. [34] een reductie van symptomen bij medicatievrije patiënten met een depressieve stoornis na 10 weken suppletie met een lage dosis N-3 vetzuren (flexibele dosis), maar het effect was niet superieur ten opzichte van placebo. De startdosis was in deze studie echter laag (1,2 gram) vergeleken met de andere studies.

**Samenvattend zijn er aanwijzingen voor een mogelijk positief effect van vetzuursuppletie in de behandeling van depressieve klachten/stoornissen. Echter wordt vanwege de heterogeniteit in methoden en patiënt populaties in de beschreven studies geconcludeerd dat er nog onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van vetzuursuppletie in de behandeling van depressieve stoornissen.**

### • Bipolaire stoornissen

Twee studies onderzochten het effect van N-3 vetzuursuppletie bij adolescenten met een bipolaire stoornis. Clayton et al. [39] vonden een vermindering van klachten in een 6-weekse open label trial met N-3 vetzuren EPA en DHA. Sekse en medicatiegebruik hadden in deze studie geen invloed op de resultaten. Gracious et al. [36] vonden in een RCT geen verschil tussen de suppletie- en placebo-groep na een 16-weekse interventie met lijnzaadolie (ALA, flexibele dosis), ondanks een lichte verbetering van de klachten in beide groepen. **Samenvattend is er nog onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van vetzuursuppletie in de behandeling van bipolaire stoornissen.**

## 4.2.3 Vitaminen en mineralen

In totaal werd in 14 studies de associatie tussen vitaminen en mineralen en depressieve klachten onderzocht. Van deze studies werden in negen studies vitaminen, in drie studies mineralen en in twee studies een combinatie van vitaminen en mineralen in relatie tot depressieve klachten/stoornissen onderzocht. Een overzicht van deze studies is weergegeven in Tabel 3 van Bijlage 2. Twee 'overige' studies onderzochten het effect van andere voedingsmiddelen-suppletie (carotenoïden en melkvoeding) op depressieve klachten.

### Vitaminen

#### • Vitamine B

Vijf studies onderzochten de associatie tussen vitamine B en depressieve klachten, waarvan in drie cross-sectionele studies de associatie tussen consumptie van verschillende B-vitaminen en depres-

sieve klachten onderzocht werd. In twee studies, waarvan één RCT en één trial, werd het effect van vitamine B suppletie op depressieve klachten onderzocht. Geen van deze studies werd verricht in een klinische patiëntpopulatie.

Herbison et al. [41] onderzochten de associatie tussen inname van vitamine B1, B2 (riboflavine), B3, B5, B6, B7, B11 (foliumzuur) en B12 enerzijds, en internaliserend gedrag anderzijds (inclusief schaal depressie/angst). De auteurs vonden een associatie tussen een voedingspatroon met een lage vitamine B6 en foliumzuurinname en een hogere score op de internaliserend-gedragsschaal. Daarnaast was hogere inname van foliumzuur [42,43] en vitamine B6 [43] geassocieerd met minder depressieve klachten. Tevens was in beide studies vitamine B6 en foliumzuurinname lager in een subgroep van adolescenten met sterke depressieve klachten vergeleken met adolescenten die minder depressieve klachten rapporteerden. Daarnaast rapporteerde Watanabe et al. [43] ook dat zowel adequate als hoge foliumzuurinname gerelateerd was aan verminderd risico op het ontwikkelen van een depressieve stoornis. Tenslotte werd een associatie tussen lage vitamine B2 inname en meer depressieve klachten bij vrouwen, maar niet bij mannen, gerapporteerd [42]. Geen van de drie studies vond een verband tussen vitamine B12 consumptie en depressieve klachten.

America et al. [44] onderzochten het effect van vitamine B suppletie op depressieve klachten bij gezonde adolescenten. Hiervoor vergeleken zij vier groepen: één groep onderging zes weken vitamine B suppletie, één groep onderging multivitaminensuppletie, één groep kreeg zes weken placebo en de vierde groep onderging geen enkele interventie. In alle drie de interventiegroepen namen depressieve klachten af, maar niet in de groep die geen interventie onderging. Er was geen verschil in afname tussen de drie interventiegroepen, wat suggereert dat de verbetering van klachten een placebo-effect was. Ten slotte beschermde foliumzuursuppletie niet tegen het ontwikkelen van een depressieve stoornis in een groep adolescenten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een depressieve stoornis (ten minste één ouder met terugkerende depressieve episodes) [45]. De aanvang van depressieve stoornissen was later in de suppletiegroep dan in de placebogroep, hoewel er na 36 maanden geen verschil in incidentie was. **Samenvattend vonden drie studies een associatie tussen een lage vitamine B6 en B11 inname en meer depressieve klachten. Twee suppletiestudies rapporteerden daarentegen geen effect van vitamine B suppletie op depressieve klachten. Concluderend, er is er nog te weinig onderzoek verricht om te kunnen vaststellen dat er een associatie is tussen vitamine B inname/suppletie en depressieve klachten.**

#### • Vitamine C

In een RCT verricht in een gezonde populatie leidde 14 dagen ascorbinezuursuppletie (vitamine C) tot afname van depressieve klachten [46]. De deelnemers in de placebogroep rapporteerden niet minder klachten dan voor de interventie. Er werden geen sekseverschillen gevonden en de resultaten bleven na correctie voor leeftijd hetzelfde. **Samenvattend is er nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen vitamine C en depressieve klachten.**

#### • Vitamine D

Drie trials onderzochten het effect van vitamine D suppletie op stemmingsstoornissen: één studie onderzocht depressieve klachten in een gezonde populatie vrouwen [47], één studie in adolescenten met een depressieve stoornis [48] en één studie in adolescenten met een bipolaire stoornis [49]. Alle drie de studies rapporteerden een reductie van klachten na respectievelijk negen weken, drie maanden en acht weken vitamine D suppletie. Högberg et al. [48] onderzochten tevens of er verschillen waren tussen mannen en vrouwen en of het al dan niet gebruik van medicatie de resultaten beïnvloedde. Sekse en medicatiegebruik hadden beide geen invloed op de resultaten. **Samenvattend is er nog onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van vitamine D-suppletie op depressieve klachten en symptomen van een depressieve en bipolaire stoornis.**

### Mineralen

Twee cross-sectionele studies onderzochten het verband tussen zinkinname via voeding en depressieve klachten bij gezonde vrouwelijke adolescenten [50,51]. Gonoodi et al. [50] rapporteerden een hogere inname van zink in een groep vrouwen met minimale depressieve klachten in vergelijking

met vrouwen die milde of ernstige depressieve klachten rapporteerden. Het percentage vrouwen met zinkinsufficiëntie was tevens hoger in de laatste groep. Tahmasebi et al. rapporteerden een associatie tussen hogere zinkconcentraties in bloedserum en zinkconsumptie. Daarnaast waren hogere serum zinkconcentraties geassocieerd met minder depressieve klachten. Er werd niet onderzocht of er een direct verband is tussen zinkconsumptie en depressieve klachten. **Samenvattend vonden beide studies een associatie tussen hogere inname van zink en minder depressieve klachten. Er is echter nog onvoldoende bewijs om te kunnen concluderen dat er een associatie is tussen zinkinname en depressieve klachten.**

In één RCT werd het effect van zes maanden dagelijkse seleniumsuppletie (vanaf het tweede semester tot aan bevalling) op klachten van postnatale depressie onderzocht bij zwangere vrouwen [52] en vergeleken met een placebogroep. Seleniumconcentraties in serum namen significant toe na suppletie. Daarnaast werden in de suppletiegroep minder klachten van postnatale depressie gerapporteerd vergeleken met de placebogroep. **Samengevat, er is nog onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van seleniumsuppletie in de behandeling van depressieve klachten.**

### Multivitaminen en mineralen

Eén cross-sectionele studie onderzocht de relatie tussen consumptie van verschillende vitaminen en mineralen enerzijds en depressieve klachten anderzijds bij gezonde vrouwelijke adolescenten (Singh 2017) [53]. Er werd een associatie gevonden tussen hogere inname van vitamine E, ijzer en selenium en meer depressieve klachten. Deze associatie was echter niet significant na correctie voor calorie-inname. Daarnaast was een hogere inname van magnesium geassocieerd met minder depressieve klachten. Rucklidge et al. [54] onderzochten de effecten van drie tot zes maanden suppletie met Empower, een multivitaminen- en mineralenvoedingssupplement, op bipolaire symptomen. De auteurs rapporteerden een afname van manische en depressieve klachten bij jongeren van wie de ouders aangaven dat hun kind gediagnosticeerd was met een bipolaire stoornis. Echter moet hierbij vermeld worden dat dit een database-analyse betreft en de kwaliteit van de studie zeer zwak was. Ouders die het supplement kochten voor hun kinderen werd gevraagd online vragen in te vullen over de symptomen van hun kinderen. Op deze manier werden klachten gemonitord. De selectiebias in deze studie is dan ook erg hoog. Daarnaast moesten ouders die hier niet voor getraind en niet objectief waren symptomen van hun kinderen beoordelen en was het uitvalpercentage hoog. De resultaten van deze studie moeten dus voorzichtig geïnterpreteerd worden. **Samengevat is er nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen multivitaminen-/mineraleninname en depressieve klachten en bipolaire symptomen.**

### Overige suppletiestudies

Tot slot werden twee 'overige' suppletiestudies gevonden. Stringham et al. [55] vonden dat 12 maanden suppletie met 27 mg carotenoïde (natuurlijke kleurstoffen die onder andere in groente en fruit te vinden zijn) leidde tot een afname van depressieve klachten in een gezonde populatie. Echter liet een tussentijdse meting na zes maanden geen afname van klachten zien. Daarnaast was een dosis van 13 mg per dag niet effectief in reductie van depressieve klachten. Walker et al. [56] vergeleken in een prospectieve interventiestudie de effecten van suppletie met voeding op melkbasis met een gedragsinterventie die gericht was op het stimuleren van de moeder-kind interactie in Jamaicaanse moeders en kinderen. Gedurende de interventieperiode waren de kinderen tussen de negen en 24 maanden oud. Op 17/18-jarige leeftijd werden depressieve klachten gemeten. Suppletie met melkvoeding bleek geen invloed te hebben op depressieve klachten in de adolescentie.

### Nutriëntdeficiënties

Eén cross-sectionele studie werd gevonden naar de relatie tussen vitamine D deficiëntie en depressieve klachten [57]. Deze studie werd verricht in een populatie gezonde adolescenten, waarbij depressieve klachten werden gemeten aan de hand van een zelfrapportagevragenlijst. Meer jongeren met vitamine D deficiëntie of insufficiëntie rapporteerden depressieve klachten; de kans op depressieve klachten was

respectievelijk 2,5 en 2,2 maal zo hoog in de vitamine D deficiëntie en insufficiëntiegroep vergeleken met adolescenten met 'normale' vitamine D levels. **Concluderend is er onvoldoende bewijs voor een associatie tussen nutriëntdeficiënties en depressieve klachten.**

### Conclusies depressieve stoornissen bij adolescenten

- Er is mogelijk een associatie tussen een gezond voedingspatroon en minder depressieve klachten en een ongezond voedingspatroon en meer depressieve klachten, op basis van studies met een zeer zwak of matig sterk onderzoeksdesign.
- Er is geen eenduidig bewijs voor een associatie tussen een hogere inname van gezonde voedingsgroepen (waaronder groente en fruit) en minder depressieve klachten, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.
- Er is een mogelijke associatie tussen een hogere inname van ongezonde voedingsgroepen en meer depressieve klachten, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen depressieve klachten en:
  - specifieke dieetpatronen;
  - kwaliteit van het voedingspatroon. Kwaliteit is hierbij gedefinieerd als mate van naleving van bestaande voedingsrichtlijnen.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen N-3/N-6 vetzuurinname via de voeding en depressieve klachten.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van vetzuursuppletie in de behandeling van depressieve klachten en depressieve en bipolaire stoornissen.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen inname van vitaminen en mineralen via de voeding en depressieve klachten.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van vitaminen/mineralensuppletie bij preventie/behandeling van depressieve klachten.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen nutriëntdeficiënties en depressieve klachten.

### Aanbevelingen depressieve stoornissen bij adolescenten

#### Onderzoek

- Er is meer onderzoek met sterkere designs nodig naar de associatie tussen voedingspatronen en depressieve klachten in de adolescentie, om de evidence base te versterken. Hierbij is het nodig om naast onderzoek in gezonde populaties ook onderzoek te doen in hoog-risico en klinische patiënten populaties. Waar mogelijk kan aangesloten worden bij lopende prospectieve cohort-studies om zo (veranderingen in) voedingspatronen te relateren aan (verandering in) depressieve klachten.
- Het is aan te bevelen meer onderzoek te doen naar de rol die vetzuren mogelijk kunnen spelen in de behandeling van depressieve stoornissen in de adolescentie. Mede op basis van bevindingen bij volwassenen is het raadzaam de effecten van vetzuursuppletie bij adolescenten met een depressieve of bipolaire stoornis te onderzoeken. Tevens is het belangrijk inzicht te krijgen in het onderliggende mechanisme, dosis en interventieduur.

#### Praktijk

- Vanwege het beperkte bewijs voor een associatie tussen voeding en depressieve/bipolaire stoornissen in deze levensfase worden geen praktijkaanbevelingen gedaan.

## 4.3 Voedingspatronen en nutriënten in relatie tot angststoornissen

Zestien studies in totaal onderzochten de rol van verschillende voedingspatronen in relatie tot angststoornissen. Deze studies onderzochten de relatie tussen voedingspatronen en *angstklachten* en zijn overwegend gebaseerd op zelfrapportage in een gezonde populatie, waarbij geen onderscheid wordt gemaakt in verschillende typen angstklachten. Opvallend is dat geen enkele studie gevonden werd die voedingspatronen in een klinische patiëntenpopulatie onderzocht. De gevonden studies maakten overwegend gebruik van een cross-sectioneel (zeer zwak) onderzoeksdesign.

### 4.3.1 Voedingspatronen

#### Gezonde en ongezonde voedingspatronen

In drie cross-sectionele studies werd de associatie tussen gezonde en/of ongezonde voedingspatronen en zelfgerapporteerde angstklachten onderzocht. Paskulin et al. [2] vonden in een studie onder Braziliaanse vrouwen dat een gelimiteerd voedingspatroon, gekenmerkt door ongezonde en kant-en-klaarmaaltijden, was gerelateerd aan een hogere prevalentie van een zelfgerapporteerde gegeneraliseerde angststoornis. Er werd geen associatie gevonden tussen een gezond voedingspatroon, gekenmerkt door groente- en fruitconsumptie, en gegeneraliseerde angststoornis. Een ongezond voedingspatroon, gekenmerkt door snacks of hoge vleesconsumptie, was tevens geassocieerd met hogere prevalentie van angstklachten bij Chinese adolescenten [8]. Daarentegen was een traditioneel Chinees voedingspatroon, dat als gezond wordt beschouwd, geassocieerd met minder angstklachten. Er werd één studie gevonden die de associatie tussen een Mediterraan voedingspatroon en angstklachten onderzocht [10] waarin geen verband werd aangetoond tussen een Mediterraan voedingspatroon en angstklachten. **Samenvattend zijn de resultaten van deze drie studies niet eenduidig en is er onvoldoende bewijs voor een associatie tussen gezonde/ongezonde voedingspatronen en angstklachten.**

#### Overige voedingspatronen

In drie studies werd de associatie tussen specifieke voedingspatronen (vegetarisch voedingspatroon en hoog- en laag-tryptofaan dieetpatroon) en angstklachten onderzocht. Twee cross-sectionele studies lieten een associatie zien tussen een vegetarisch voedingspatroon en angstklachten bij vrouwen [1,58]. Vrouwen met een vegetarisch of semi-vegetarisch (enkel het niet eten van rood vlees) voedingspatroon rapporteerden vaker een angststoornis [1] en/of angstklachten [58] dan vrouwen met een niet-vegetarisch voedingspatroon. Dit verband werd niet aangetoond bij mannen [58]. Lindseth et al. [14] onderzochten in een gerandomiseerde cross-over studie met een sterk design de relatie tussen angstklachten en een voedingspatroon gekenmerkt door hoge of lage tryptofaaninname. Deelnemers rapporteerden minder angstklachten na een hoog-tryptofaan dieet vergeleken met laag-tryptofaan dieet. **Samenvattend is er onvoldoende bewijs voor een associatie tussen specifieke voedingspatronen en angstklachten.**

#### Kwaliteit van voedingspatronen

Hall et al. [16] onderzochten in een cross-sectionele studie de relatie tussen dieetkwaliteit (inname van micro- en macronutriënten) en het risico op angstklachten bij gezonde jongvolwassenen. Zij vonden dat het voedingspatroon van studenten, die op basis van zelfrapportage op de Goldberg depressie- en angstschaal voldeden aan de criteria voor een risico op het ontwikkelen van een angststoornis, gekenmerkt werd door een lagere inname van macronutriënten en marginaal lagere inname van micronutriënten. **Samenvattend is er nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen kwaliteit van het voedingspatroon en angstklachten.**



## Gezonde en ongezonde voedingsgroepen

De relatie tussen gezonde en ongezonde voedingsgroepen en zelfgerapporteerde angstklachten werd onderzocht in vijf cross-sectionele studies (één studie onderzocht zowel gezonde als ongezonde voedingsgroepen, drie studies alleen gezonde voedingsgroepen en één studie enkel ongezonde voedingsgroepen). Gezonde voedingsgroepen bestonden in de meeste studies uit groente en fruit [28,29,59], in één studie aangevuld met vis [59]. Ongezonde voedingsgroepen die werden onderzocht waren frisdrank, zoete en hartige snacks, (rood) vlees, fastfood en junkfood [31,59].

### • Gezond

Brookie et al. [28] vonden geen relatie tussen consumptie van rauwe groente en fruit en angstklachten in een cross-sectionele studie. Ook een 13-daagse interventiestudie gericht op het stimuleren van groente- en fruitconsumptie [29] vond geen effect op angstklachten, ondanks een toename van groente- en fruitconsumptie. In een cross-sectionele studie waarin de relatie tussen verschillende gezonde voedingsgroepen, waaronder groente en fruit, en angstklachten werd onderzocht werd ook geen verband aangetoond [59]. Echter vonden Zahedi et al. [20] dat hogere consumptie van groente, vers fruit en zuivel geassocieerd was met een lagere frequentie van angstklachten bij Iraanse adolescenten. **Samenvattend is er onvoldoende bewijs voor een associatie tussen consumptie van gezonde voedingsgroepen en angstklachten.**

### • Ongezonder

Twee cross-sectionele studies die de associatie tussen de consumptie van ongezonde voedingsgroepen en angstklachten onderzochten werden gevonden. Hashemi et al. rapporteerden een associatie tussen hoge inname van (gehydrogeneerde) vetten en een verhoogd risico op angst en stress [59]. Daarnaast rapporteerden Zahedi et al. [31] dat een frequente inname van junkfood (zoete snacks, frisdrank, fastfood en andere snacks) geassocieerd was met een hogere frequentie van angstklachten. **Samenvattend is er nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen consumptie van ongezonde voedingsgroepen en angstklachten.**

## Voedingspatronen in relatie tot posttraumatische stress

Vier cross-sectionele studies keken naar de associatie tussen voedingspatronen en symptomen van een posttraumatische stress stoornis (PTSS) in gezonde adolescenten. Zowel het meemaken van een traumatische gebeurtenis en PTSS-klachten werden gemeten door middel van zelfrapportage. Twee van deze studies onderzochten specifiek de relatie tussen ongezonde voeding en PTSS-klachten. PTSS-klachten waren positief geassocieerd met de frequentie van fastfood- en frisdrankconsumptie; adolescenten met meer klachten consumeerden meer fastfood, snacks, energiedrank en frisdrank [60,61]. Eén studie die keek naar de relatie tussen PTSS-klachten en zowel gezonde als ongezonde voedselgroepen, rapporteerde een associatie tussen grotere consumptie van voedsel met een hoog vezelgehalte en meer PTSS-klachten [21]. In deze studie werd echter geen verband gevonden tussen PTSS-klachten en groente- en fruitconsumptie. Daarentegen werd in de studie van Smith-Marek et al. [7] wel een verband aangetoond tussen een gezond voedingspatroon, gekenmerkt door consumptie van veel groente en fruit en weinig suiker en vetten, en minder PTSS-klachten. Hoe gezonder het voedingspatroon, hoe minder PTSS-klachten werden gerapporteerd in deze studie. **Samenvattend is er nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen gezonde en ongezonde voedingspatronen/voedingsgroepen en PTSS-klachten.**

### 4.3.2 Vetzuren

Er zijn twee studies gevonden die de associatie tussen N-3 vetzuren en angstklachten onderzochten [37,62]. Eén cross-sectionele studie keek naar N-3 consumptie en vond dat een voedingspatroon met hogere inname van N-3 vetzuren geassocieerd was met minder algemene angstklachten bij jonge vrouwelijke atleten. Er werd geen associatie gevonden tussen N-3 vetzuurconsumptie en sport-/competitiegereleerde angst [62]. Daarnaast werd in een RCT het effect van 12 weken N-3 (EPA + DHA) suppletie op angstklachten bij gezonde adolescenten onderzocht [37]. De resultaten lieten een afname

in angstklachten zien in de interventiegroep maar niet in de placebogroep. **Samengevat, er is nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen vetzuurinname via de voeding en angstklachten. Daarnaast is er nog onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van vetzuursuppletie in de behandeling van angstklachten.**

### 4.3.3 Vitaminen en mineralen

Er zijn geen studies gevonden die de associatie tussen vitamines en/of mineralen en angststoornissen of -klachten onderzochten. Wel werden twee studies gevonden die de effecten van suppletie met andere voedingsmiddelen (carotenoïde en melkvoeding) op angstklachten bij adolescenten onderzochten. Stringham et al. [55] vonden dat 12 maanden suppletie met zowel 13 als 27 mg carotenoïde leidde tot een afname van angstklachten in een gezonde populatie. Echter liet een tussentijdse meting na zes maanden wel een afname van klachten zien in de 27 mg groep maar niet in de 13 mg groep. Walker et al. [56] vergeleken in een prospectieve interventiestudie de effecten van suppletie met voeding op melkbasis met een gedragsinterventie die gericht was op het stimuleren van de moeder-kind interactie in Jamaicaanse moeders en kinderen. Gedurende de interventieperiode waren de kinderen tussen de 9 en 24 maanden oud. Op 17/18-jarige leeftijd werden angstklachten gemeten. Melkvoedingsuppletie bleek geen invloed te hebben op angstklachten in de adolescentie. **Samengevat, er is nog geen onderzoek gedaan naar de associatie tussen vitaminen-/mineralenname/-suppletie en angstklachten.**

#### Nutriëntdeficiënties

Slechts één studie werd gevonden die de associatie tussen voedingsdeficiëntie en angstklachten onderzocht. In een cohort van gezonde jongvolwassenen was vitamine D deficiëntie of insufficiëntie geassocieerd met een verhoogd risico op angstklachten [57]. Tevens was de frequentie van angstklachten hoger in de groep met vitamine D deficiëntie of insufficiëntie. **Concluderend is er onvoldoende bewijs voor een associatie tussen nutriëntdeficiënties en angstklachten.**

#### Conclusies angststoornissen bij adolescenten

- Er is nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen angstklachten en:
  - gezonde en ongezonde voedingspatronen;
  - gezonde en ongezonde voedingsgroepen;
  - specifieke diëten;
  - kwaliteit van het voedingspatroon. Kwaliteit is hierbij gedefinieerd als mate van naleving van bestaande voedingsrichtlijnen.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen gezonde en ongezonde voedingspatronen/voedingsgroepen en symptomen van een posttraumatische stress stoornis.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen N-3 vetzuurinname via de voeding en angstklachten.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van N-3 vetzuursuppletie bij de behandeling van angstklachten.
- Er is nog geen onderzoek gedaan naar de associatie tussen vitamines/mineralen en angststoornissen bij adolescenten.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen nutriëntdeficiënties en angstklachten.

#### Aanbevelingen angststoornissen bij adolescenten

##### Onderzoek

- Het is noodzakelijk meer onderzoek te doen naar de mogelijke associatie tussen voeding en angststoornissen bij adolescenten, bijvoorbeeld door aan te sluiten bij lopende cohortstudies. Hierbij kan specifiek gekeken worden naar de associatie tussen gezonde/ongezonde voeding/voedingspatronen en angstklachten.

**Praktijk**

- Vanwege het beperkte bewijs voor een associatie tussen voeding en angststoornissen in deze levensfase worden geen praktijkaanbevelingen gedaan.

## 4.4 Voeding in relatie tot UHR en psychotische stoornissen

### 4.4.1 Voedingspatronen in relatie tot psychotische stoornissen

Er werden geen studies gevonden die voedingspatronen in relatie tot psychotische stoornissen onderzochten onder adolescenten.

### 4.4.2 Vetzuren in relatie tot psychotische stoornissen

Twaalf studies onderzochten de associatie tussen vetzuren en psychotische symptomen. Twee studies werden uitgevoerd onder eerste episode schizofreniepatiënten; één bij een psychotische patiëntenpopulatie; acht bij individuen met een ultra-hoog risico (UHR) op het ontwikkelen van een psychotische aandoening (subklinische symptomen); en één studie onderzocht zowel een groep adolescenten met eerste episode schizofrenie en een groep met UHR op het ontwikkelen van een psychotische aandoening. Hierbij moet vermeld worden dat zes van de acht studies die verricht werden in een UHR populatie [63-68] en twee studies die verricht werden in een schizofrene populatie gebaseerd zijn op dezelfde steekproef [69,70]. Eén cross-sectionele en één prospectieve cohortstudie keken naar vetzuurinname via de voeding [71,72] en tien RCT's onderzochten de effecten van vetzuursuppletie op psychotische symptomen [63-70,73,74]. Een overzicht van de geïncludeerde studies is weergegeven in Tabel 9 van Bijlage 2.

De twee studies die keken naar vetzuren ingenomen via de voeding onderzochten dit in relatie tot UHR en psychose. Eén prospectieve cohortstudie keek naar de associatie tussen vetzuurinname en transitie naar psychose in UHR-patiënten en vond een hogere inname van N-6 vetzuren in UHR-patiënten dan in controles. Tevens consumeerden UHR-patiënten die een transitie naar psychose doormaakten meer N-6 vetzuren dan UHR-patiënten die geen psychose ontwikkelden [71]. Daarentegen was zowel de totale inname van N-3 vetzuren als inname van specifieke N-3 vetzuren lager in UHR-patiënten ten opzichte van controles. De twee UHR-groepen verschilden niet van elkaar in inname van N-3 vetzuren. In een cross-sectionele studie [72] werd de inname van N-3 en N-6 vetzuren vergeleken tussen schizofreniepatiënten met een eerste psychotische episode, UHR-patiënten en gezonde controles. Vergeleken met gezonde controles rapporteerden psychotische patiënten een hogere inname van totaal en specifieke N-3 vetzuren. Tevens was de consumptie van totale en specifieke N-6 vetzuren bij zowel de UHR als de psychotische patiënten hoger dan de inname van deze vetzuren in controles (Bijlage 2, Tabel 9). **Samengevat, er is nog onvoldoende bewijs voor N-3/N-6 vetzuurinname via voeding en UHR/psychotische stoornissen.**

### Psychotische stoornissen

Drie RCT's waarvan de kwaliteit varieert van matig tot sterk en waarvan twee verricht werden in hetzelfde sample, onderzochten de effecten van N-3 vetzuursuppletie op symptomen bij patiënten met een psychotische stoornis. N-3 vetzuursuppletie gedurende 26 weken leidde tot een significant grotere reductie in ernst van algemene psychopathologie (gemeten met een gestructureerd interview) in vergelijking met placebo. Patiënten in de suppletiegroep bereikten significant vaker een 50% reductie van psychotische symptomen [69]. Tevens werd een significante toename van telomerase (TA) levels (enzym dat voorkomt dat een stukje DNA (telomeer) korter wordt na celdeling en beïnvloed kan worden door N-3/N-6 vetzuurconsumptie) gevonden in zowel de placebo- als suppletiegroep. De toename was echter significant groter in de interventiegroep. Dit verschil was nog niet aanwezig na acht weken interventie. De toename van TA-levels was gerelateerd aan afname van depressieve klachten, maar niet

aan afname van psychotische klachten [70]. In een meer mechanistische studie van Berger et al. [73] leidde 12-weeken suppletie met N-3 vetzuur (E-EPA) tot een significante toename van de antioxidant glutathion (GSH) en het glutamaat-glutamine complex (GLX). Hogere GSH-levels op baseline waren geassocieerd met minder negatieve symptomen. De effecten van N-3 vetzuursuppletie op psychotische symptomen werden niet direct getoetst. **Samenvattend is er nog onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van vetzuursuppletie in de behandeling van psychotische stoornissen.**

## UHR

Zeven RCT's onderzochten de effecten van N-3 vetzuursuppletie bij UHR-patiënten, waarvan zes studies als onderdeel van de 'Vienna omega-3 studie' hetzelfde sample maar verschillende uitkomstmaten beschreven. In deze studie werd het effect van 12-weeken N-3 vetzuursuppletie op verschillende uitkomstmaten in een UHR-steekproef onderzocht, waaronder transitie naar psychose, ernst van symptomen, algemeen functioneren en mechanistische parameters. Metingen werden verricht direct na de interventie, na zes maanden, na 12 maanden en na zeven jaar. De zes studies gebaseerd op de 'Vienna omega-3 studie' vonden dat [63] het percentage patiënten dat een transitie naar psychose doormaakte significant lager was na 12-weeken N-3 vetzuursuppletie dan in de placebogroep. Na 12 weken, zes maanden en 12 maanden was tevens het globaal functioneren beter en was de ernst van psychotische symptomen lager in de suppletiegroep dan in de controlegroep. Toename in vetzuurniveaus (N-3/N-6 ratio) was gerelateerd aan globaal functioneren. Vergelijkbare resultaten werden gevonden bij een 7-jarige follow-up meting [64]. Tevens bleek een grotere toename in EPA-niveaus (pre- vs post-interventie) geassocieerd met een lager risico op transitie naar psychose na zeven jaar follow-up [67], terwijl DHA geen effect had op het risico op transitie. Baseline vetzuurniveau was een significante voorspeller van respons op suppletie. UHR-patiënten met hogere ALA-niveaus zouden in het bijzonder baat hebben bij N-3 vetzuursuppletie [65].

Mossaheb et al.[68] onderzochten specifiek na hoeveel tijd suppletie met omega-3 vetzuren effectief begint te worden. Ernst van psychotische symptomen en algemene psychopathologie nam af na vier weken suppletie, terwijl positieve en negatieve symptomen afnamen na respectievelijk acht en 12 weken suppletie.

Het mogelijke mechanisme dat ten grondslag ligt aan deze bevindingen werd onderzocht door Smesny et al. [66]. Specifiek werd de relatie tussen erythrocyten membraan vetzuren level en intracellulair phospholipase A2 (*inPLA<sub>2</sub>*), een groep enzymen die fosfolipiden 'turnover' regelen, onderzocht. Een positieve associatie tussen N-6 niveau en *inPLA<sub>2</sub>* activiteit werd gevonden. Tevens werd een negatieve associatie tussen N-3 niveau en *inPLA<sub>2</sub>* activiteit gerapporteerd. Er werd echter geen associatie gevonden tussen ernst van psychiatrische symptomen en functioneren enerzijds en *inPLA<sub>2</sub>* anderzijds (baseline). Duur van subklinische psychotische symptomen was echter wel geassocieerd aan *inPLA<sub>2</sub>*; patiënten met een lange klachtduur hadden minder *inPLA<sub>2</sub>* activiteit. N-3 vetzuursuppletie leidde tot een significante afname van *inPLA<sub>2</sub>* activiteit.

In tegenstelling tot de overwegend positieve resultaten van de Vienna omega-3 studie, werden in een groter cohort van 304 adolescenten met UHR [74] geen effecten van N-3 vetzuursuppletie op psychotische symptomen gevonden, noch op transitie naar psychose na zes maanden suppletie. Ook werden geen lange termijneffecten gevonden bij een 12 maanden follow-up. Deelnemers aan deze studie kregen echter ook een psychologische interventie, wat de resultaten mogelijk beïnvloed heeft. **Samenvattend is er onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van vetzuursuppletie in de behandeling van UHR, aangezien de gunstige effecten in zes van de zeven studies alleen gevonden zijn in hetzelfde sample.**

### 4.4.3 Vitaminen en mineralen in relatie tot psychotische stoornissen

Slechts één studie werd gevonden die de relatie tussen vitaminen en mineralen onderzocht. In dit prospectief cohortonderzoek werd de relatie tussen foliumzuur (vitamine B 11) status van de moeder tijdens de zwangerschap en subklinische psychotische symptomen bij het kind op 12-jarige leeftijd

bestudeerd [75]. Deze studie rapporteerde dat een risico op foliumzuurdeficiëntie bij de moeder niet gerelateerd was aan subklinische psychotische symptomen. Daarnaast rapporteerde deze studie een verhoogde kans op subklinische psychotische symptomen op 12-jarige leeftijd wanneer de moeder foliumzuursupplementen gebruikte bij 18 weken zwangerschap. Er werd geen verhoogd risico op psychotische symptomen gevonden bij gebruik van foliumzuursupplementen later tijdens de zwangerschap. **Concluderend, er is nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen vitaminenname en psychotische stoornissen en is er nog geen onderzoek verricht naar de associatie tussen mineraalinname en psychotische stoornissen.**

### Nutriëntdeficiënties in relatie tot psychotische stoornissen

Eén cross-sectionele studie keek naar de associatie tussen voedingsdeficiëntie en psychotische klachten [76]. Deze studie onderzocht serum vitamine D deficiëntie bij een groep van 104 mannelijke en vrouwelijke psychiatrische patiënten gediagnostiseerd met een bipolaire, depressieve of andere stemmingsstoornis, angst- of psychotische stoornis. Van de totale steekproef had 33,7% een vitamine D deficiëntie en 40% van deze deficiënte groep rapporteerde psychotische klachten, vergeleken met 16% in de groep zonder vitamine D deficiëntie. Vitamine Ddeficiëntie was geassocieerd met een 3,5 keer zo hoog risico op psychotische klachten. **Samengevat is er nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen nutriëntdeficiënties en UHR/psychotische stoornissen.**

#### Conclusies psychotische stoornissen bij adolescenten

- Er is nog geen onderzoek gedaan naar de associatie tussen voedingspatronen/voedingsgroepen en UHR/psychotische stoornissen in de adolescentie.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen N-3/N-6 vetzuurinname uit voeding en UHR/psychotische stoornissen.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van vetzuursuppletie in preventie/behandeling van UHR/psychotische stoornissen.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen vitaminen-/mineralenconsumptie en/of -suppletie en UHR/psychotische stoornissen.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor een associatie tussen nutriëntdeficiënties en UHR/psychotische stoornissen.

#### Aanbevelingen psychotische stoornissen bij adolescenten

##### Onderzoek

- Het is noodzakelijk meer inzicht te krijgen in de mogelijke associatie tussen voedingspatronen, nutriënten en deficiënties en psychotische stoornissen gedurende de adolescentie.
- Het is noodzakelijk meer bewijs te genereren over de rol van vetzuren in de behandeling van psychotische stoornissen in de adolescentie. Dit kan bijvoorbeeld door het uitvoeren van supplementiestudies bij adolescenten met een psychotische stoornis of een hoog risico hierop.

##### Praktijk

- Vanwege het beperkte bewijs voor een associatie tussen voeding en UHR/psychotische stoornissen in deze levensfase worden geen praktijkbevelingen gedaan.

## 4.5 Algemene reflectie

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van wetenschappelijke studies waarin de associatie tussen voedingspatronen en nutriënten en psychische aandoeningen in de adolescentie werd onderzocht. Aangezien er onvoldoende reviewartikelen over dit onderwerp verschenen zijn, is ervoor gekozen om een systematische review van originele studies te verrichten.

Voor deze kennissynthese hebben wij adolescentie gedefinieerd als de periode van 12 tot 25 jaar. Hier is voor gekozen omdat dit een kritieke periode is in de ontwikkeling van de hersenen, die nog in ontwikkeling zijn tot ongeveer de midden twintiger jaren. De hersenveranderingen gedurende de adolescentie worden gekenmerkt door plasticiteit, waardoor men in deze jaren wellicht extra vatbaar is voor omgevingsinvloeden, waaronder voeding. Aangezien de eerste symptomen van psychische aandoeningen vaak ontstaan in de adolescentie, 75% van de psychische stoornissen ontstaat voor het 25e levensjaar, is dit dan ook een belangrijke fase voor preventie. Desondanks is in deze levensfase nog weinig onderzoek naar de potentiële relatie tussen voedingspatronen en nutriënten en psychische aandoeningen verricht. Hierbij zijn voornamelijk angststoornissen en psychotische stoornissen onderbelicht. Het meeste onderzoek werd gedaan naar de associatie tussen voeding en depressieve klachten. Voor alle aandoeningen geldt echter dat de meerderheid van de studies gebruik maakte van een cross-sectioneel design en het beschikbare bewijs dat voortkomt uit deze studies wordt daarom als 'zeer zwak' gezien. Daarnaast is het huidige onderzoek voornamelijk verricht in 'gezonde' populaties en is er een gebrek aan studies in een klinische patiëntenpopulatie. Met name supplementiestudies lijken niet efficiënt te zijn in 'gezonde' populaties. Toekomstige supplementiestudies worden dan ook bij voorkeur verricht in klinische patiëntenpopulaties.

De resultaten van cross-sectioneel onderzoek laten een mogelijke associatie zien tussen gezonde voeding en minder depressieve klachten onder adolescenten. Deze bevindingen sluiten aan bij resultaten van onderzoek verricht onder volwassenen, waaruit blijkt dat een gezond voedingspatroon samenhangt met een kleinere kans op depressieve klachten en soms op een depressieve stoornis. Tevens werd onder adolescenten een mogelijke associatie gevonden tussen ongezonde voeding en meer depressieve klachten. Echter, er is matig tot zeer sterk bewijs dat een dergelijke associatie niet bestaat in de volwassenheid. Daarnaast werd geen specifieke eenduidige associatie gevonden tussen groente- en fruitinname en depressieve klachten tijdens de adolescentie, waar voor de volwassenheid matig tot matig sterk bewijs bestaat voor een associatie tussen groente- en fruitinname en een lagere prevalentie van depressieve klachten.

Naast gezonde en ongezonde voeding is het meeste onderzoek gedaan naar N-3 en N-6 vetzuurinname en -suppletie bij depressieve en psychotische stoornissen bij adolescenten. Ondanks een beperkte bewijslast zijn de resultaten in grote lijnen vergelijkbaar met bevindingen onder volwassenen, waar matig tot zeer sterk bewijs is voor een gunstig effect van N-3 vetzuursuppletie (in combinatie met antidepressiva) bij patiënten met een depressieve stoornis. In een volwassen populatie zijn geen gunstige effecten van vetzuursuppletie op psychotische symptomen aangetoond. De resultaten met betrekking tot vetzuursuppletie bij adolescenten met een psychotische stoornis of een verhoogd risico hierop (UHR) zijn daarentegen niet eenduidig. Hoewel studies in deze levensfase over het algemeen geen afname van psychotische klachten laten zien na vetzuursuppletie, werd soms wel een afname van depressieve klachten en algemene psychopathologie (waaronder angst en depressie) gerapporteerd.

Geconcludeerd kan worden dat er nog (te) weinig onderzoek is verricht naar de associatie tussen voedingspatronen/nutriënten en psychische gezondheid gedurende de adolescentie. Meer inzicht in deze associatie moet dan ook verkregen worden voordat concrete aanbevelingen voor de praktijk gedaan kunnen worden. Op basis van het huidige beschikbare bewijs alsook bevindingen in de volwassenheid zou de focus van onderzoek moeten liggen op de (preventieve) effecten van gezonde voeding en de effecten van N-3 vetzuursuppletie op psychische klachten. Hierbij zou ook de causaliteit van een potentieel verband moeten worden onderzocht, idealiter door middel van grote, prospectieve cohortstudies. Aangezien dit type onderzoek erg kostbaar, tijdrovend en arbeidsintensief is, is het raadzaam om, waar mogelijk, aan te haken bij lopende cohortstudies. Eventueel zouden extra (gevalideerde) metingen toegevoegd kunnen worden om voedingspatronen, deficiënties en psychische gezondheid in kaart te brengen. De effecten van voedings-suppleties dienen onderzocht te worden door middel van

goed gecontroleerde trials in populaties met een klinische diagnose, waarbij tevens aandacht dient te zijn voor de dosis-respons relatie en de interventieduur. Echter geldt voor ieder type onderzoek dat naast voeding ook andere aspecten van een gezonde levensstijl zoals voldoende beweging en een goede nachtrust meegenomen dienen te worden.

## Referenties

1. Baines, S., J. Powers, and W.J. Brown, How does the health and well-being of young Australian vegetarian and semi-vegetarian women compare with non-vegetarians? *Public Health Nutrition*, 2007. 10(5): p. 436-442.
2. Paskulin, J.T.A., et al., Association between dietary patterns and mental disorders in pregnant women in Southern Brazil. *Revista Brasileira De Psiquiatria*, 2017. 39(3): p. 208-215.
3. Prohan, M., et al., Total antioxidant capacity of diet and serum, dietary antioxidant vitamins intake, and serum hs-CRP levels in relation to depression scales in university male students. *Redox Report*, 2014. 19(3): p. 133-139.
4. El Ansari, W., H. Adetunji, and R. Oskrochi, Food and mental health: relationship between food and perceived stress and depressive symptoms among university students in the United Kingdom. *Central European journal of public health*, 2014. 22(2): p. 90-97.
5. Jacka, F.N., et al., Diet quality and mental health problems in adolescents from East London: a prospective study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 2013. 48(8): p. 1297-1306.
6. Puloka, I., et al., Dietary behaviours and the mental well-being of New Zealand adolescents. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2017. 53(7): p. 657-662.
7. Smith-Marek, E.N., et al., Exercise and Diet as Potential Moderators Between Trauma, Posttraumatic Stress, Depression, and Relationship Quality Among Emerging Adults. *American Journal of Family Therapy*, 2016. 44(2): p. 53-66.
8. Weng, T.T., et al., Is there any relationship between dietary patterns and depression and anxiety in Chinese adolescents? *Public Health Nutrition*, 2012. 15(4): p. 673-682.
9. Wu, W.C., et al., Reciprocal relationship between unhealthy eating behaviours and depressive symptoms from childhood to adolescence: 10-year follow-up of the Child and Adolescent Behaviors in Long-Term Evolution study. *Public health nutrition*, 2016. 19(9): p. 1654-1665.
10. Tehrani, A.N., et al., Adherence to Mediterranean dietary pattern and depression, anxiety and stress among high-school female adolescents. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 2018. 11(1): p. 73-83.
11. Voltas, N., et al., Longitudinal study of psychopathological, anthropometric and sociodemographic factors related to the level of Mediterranean diet adherence in a community sample of Spanish adolescents. *Public health nutrition*, 2016. 19(10): p. 1812-1822.
12. Oddy, W.H., et al., Dietary patterns, body mass index and inflammation: Pathways to depression and mental health problems in adolescents. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2018. 69: p. 428-439.
13. Khayyat-zadeh, S.S., et al., Adherence to a Dash-style diet in relation to depression and aggression in adolescent girls. *Psychiatry Research*, 2018. 259: p. 104-109.
14. Lindseth, G., B. Helland, and J. Caspers, The Effects of Dietary Tryptophan on Affective Disorders. *Archives of Psychiatric Nursing*, 2015. 29(2): p. 102-107.
15. Fowles, E.R., et al., Stress, Depression, Social Support, and Eating Habits Reduce Diet Quality in the First Trimester in Low-Income Women: A Pilot Study. *Journal of the Academy of Nutrition & Dietetics*, 2012. 112(10): p. 1619-1625.
16. Hall, L., L.M. Tejada-Tayabas, and J. Monarrez-Espino, Breakfast Skipping, Anxiety, Exercise, and Soda Consumption are Associated with Diet Quality in Mexican College Students. *Ecology of food and nutrition*, 2017. 56(3): p. 218-237.
17. Sakai, H., et al., Food-based diet quality score in relation to depressive symptoms in young and middle-aged Japanese women. *British Journal of Nutrition*, 2017. 117(12): p. 1674-1681.
18. Sinclair, R., et al., The cross-sectional association between diet quality and depressive symptomology amongst Fijian adolescents. *PLoS ONE*, 2016. 11 (8) (e0161709).
19. Minobe, N., et al., Higher dietary glycemic index, but not glycemic load, is associated with a lower prevalence of depressive symptoms in a cross-sectional study of young and middle-aged Japanese women. *European Journal of Nutrition*, 2017: p. 1-13.
20. Zahedi, H., et al., Association of Healthy Food Intake with Psychiatric Distress in Children and Adolescents: the CASPIAN-IV study. *International Journal of Pediatrics-Mashhad*, 2016. 4(12): p. 3999-4020.
21. Peltzer, K. and S. Pengpid, Dietary behaviors, psychological well-being, and mental distress among university students in ASEAN. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 2017. 11 (2) (e10118).
22. Liu, C., et al., Perceived stress, depression and food consumption frequency in the college students of China Seven Cities. p. 748-754.
23. Kim, T.H., et al., Associations between Dietary Pattern and Depression in Korean Adolescent Girls. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2015. 28(6): p. 533-537.
24. Hamazaki, K., et al., Fish consumption and depressive symptoms in undergraduate students: A cross-sectional analysis. *European Psychiatry*, 2015. 30(8): p. 983-987.
25. Fulkerson, J.A., et al., Depressive symptoms and adolescent eating and health behaviors: a multifaceted view in a population-based sample. *Preventive Medicine*, 2004. 38(6): p. 865-875.
26. Castillo, F., et al., Depressive symptoms are associated with excess weight and unhealthier lifestyle behaviors in urban adolescents. *Childhood obesity (Print)*, 2014. 10(5): p. 400-407.

27. Arat, G., Emerging protective and risk factors of mental health in Asian American students: Findings from the 2013 Youth Risk Behavior Survey. *Vulnerable Children and Youth Studies*, 2015. 10(3): p. 192-205.
28. Brookie, K.L., G.I. Best, and T.S. Conner, Intake of Raw Fruits and Vegetables Is Associated With Better Mental Health Than Intake of Processed Fruits and Vegetables. *Frontiers in Psychology*, 2018. 9.
29. Conner, T.S., et al., Let them eat fruit! the effect of fruit and vegetable consumption on psychological well-being in young adults: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 2017. 12 (2) (e0171206).
30. Haibach, J.P., et al., Fruit and vegetable intake as a moderator of the association between depressive symptoms and cigarette smoking Substance abuse, 2016. 37(4): p. 571-578.
31. Zahedi, H., et al., Association between junk food consumption and mental health in a national sample of Iranian children and adolescents: The CASPIAN-IV study. *Nutrition*, 2014. 30(11-12): p. 1391-1397.
32. Murakami, K., et al., Fish and n-3 polyunsaturated fatty acid intake and depressive symptoms: Ryukyus child health study. *Pediatrics*, 2010. 126(3): p. e623-e630.
33. Oddy, W.H., et al., Dietary intake of omega-3 fatty acids and risk of depressive symptoms in adolescents. *Depression and Anxiety*, 2011. 28(7): p. 582-588.
34. Gabbay, V., et al., A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids as a Monotherapy for Adolescent Depression. 2018.
35. Ginty, A.T. and S.M. Conklin, Short-term supplementation of acute long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may alter depression status and decrease symptomology among young adults with depression: A preliminary randomized and placebo controlled trial. *Psychiatry Research*, 2015. 229(1-2): p. 485-489.
36. Gracious, B.L., et al., Randomized, placebo-controlled trial of flax oil in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 2010. 12(2): p. 142-154.
37. Kiecolt-Glaser, J.K., et al., Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: A randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2011. 25(8): p. 1725-1734.
38. Trebaticka, J., et al., Emulsified omega-3 fatty-acids modulate the symptoms of depressive disorder in children and adolescents: A pilot study. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 2017. 11 (1) (30).
39. Clayton, E.H., et al., Reduced mania and depression in juvenile bipolar disorder associated with long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2009. 63(8): p. 1037-1040.
40. McNamara, R.K., et al., Detection and treatment of long-chain omega-3 fatty acid deficiency in adolescents with SSRI-resistant major depressive disorder. *PharmaNutrition*, 2014. 2(2): p. 38-46.
41. Herbison, C.E., et al., Low intake of B-vitamins is associated with poor adolescent mental health and behaviour. *Preventive Medicine*, 2012. 55(6): p. 634-638.
42. Murakami, K., et al., Dietary folate, riboflavin, vitamin B-6, and vitamin B-12 and depressive symptoms in early adolescence: The ryukyus child health study. *Psychosomatic Medicine*, 2010. 72(8): p. 763-768.
43. Watanabe, H., et al., Impact of dietary folate intake on depressive symptoms in young women of reproductive age. p. 43-48.
44. America, A. and L.S. Milling, The efficacy of vitamins for reducing or preventing depression symptoms in healthy individuals: Natural remedy or placebo? *Journal of Behavioral Medicine*, 2008. 31(2): p. 157-167.
45. Sharpley, A.L., et al., Folic acid supplementation for prevention of mood disorders in young people at familial risk: A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 2014. 167: p. 306-311.
46. Brody, S., High-dose ascorbic acid increases intercourse frequency and improves mood: A randomized controlled clinical trial. *Biological Psychiatry*, 2002. 52(4): p. 371-374.
47. Bahrami, A., et al., High Dose Vitamin D Supplementation Is Associated With a Reduction in Depression Score Among Adolescent Girls: A Nine-Week Follow-Up Study. *Journal of Dietary Supplements*, 2018. 15(2): p. 173-182.
48. Högberg, G., et al., Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation. *Acta Paediatrica*, 2012. 101(7): p. 779-783.
49. Sıkoglu, E.M., et al., Vitamin D <math><inf>3</inf></math> Supplemental Treatment for Mania in Youth with Bipolar Spectrum Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2015. 25(5): p. 415-424.
50. Gonoodi, K., et al., Relationship of Dietary and Serum Zinc with Depression Score in Iranian Adolescent Girls. *Biological Trace Element Research*, 2018: p. 1-7.
51. Tahmasebi, K., et al., Association of Mood Disorders with Serum Zinc Concentrations in Adolescent Female Students. *Biological Trace Element Research*, 2017. 178(2): p. 180-188.
52. Mokhber, N., et al., Effect of supplementation with selenium on postpartum depression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2011. 24(1): p. 104-108.
53. Singh, A., et al., Micronutrient dietary intake in Latina pregnant adolescents and its association with level of depression, stress, and social support. *Nutrients*, 2017. 9 (11) (1212).
54. Rucklidge, J.J., D. Gately, and B.J. Kaplan, Database analysis of children and adolescents with Bipolar Disorder consuming a micronutrient formula. *Bmc Psychiatry*, 2010. 10.
55. Stringham, N.T., P.V. Holmes, and J.M. Stringham, Supplementation with macular carotenoids reduces psychological stress, serum cortisol, and sub-optimal symptoms of physical and emotional health in young adults. *Nutritional Neuroscience*, 2018. 21(4): p. 286-296.
56. Walker, S.P., et al., Effects of psychosocial stimulation and dietary supplementation in early childhood on psychosocial functioning in late adolescence: Follow-up of randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 2006. 333(7566): p. 472-474.
57. Ataie-Jafari, A., et al., The association of vitamin D deficiency with psychiatric distress and violence behaviors in Iranian adolescents: The CASPIAN-III study. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 2015. 14 (1) (62).



58. Bas, M., E. Karabudak, and G. Kiziltan, Vegetarianism and eating disorders: Association between eating attitudes and other psychological factors among Turkish adolescents. *Appetite*, 2005. 44(3): p. 309-315.
59. Hashemi, S., et al., Association of serum vitamin D and total antioxidant capacity levels with stress and anxiety in young female students. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 2017. 11 (2) (e7790).
60. Vilija, M. and M. Romualdas, Unhealthy food in relation to posttraumatic stress symptoms among adolescents. *Appetite*, 2014. 74: p. 86-91.
61. Hirth, J.M., M. Rahman, and A.B. Berenson, The association of posttraumatic stress disorder with fast food and soda consumption and unhealthy weight loss behaviors among young women. *Journal of Women's Health*, 2011. 20(8): p. 1141-1149.
62. Wilson, P.B. and L.A. Madrigal, Associations among Omega-3 Fatty Acid Status, Anxiety, and Mental Toughness in Female Collegiate Athletes. *Journal of the American College of Nutrition*, 2017. 36(8): p. 602-607.
63. Amminger, G.P., et al., Long-chain  $\omega$ -3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: A randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 2010. 67(2): p. 146-154.
64. Amminger, G.P., et al., Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nature Communications*, 2015. 6 (7934).
65. Amminger, G.P., et al., Predictors of treatment response in young people at ultra-high risk for psychosis who received long-chain omega-3 fatty acids. *Translational Psychiatry*, 2015. 5 (1) (e495).
66. Smesny, S., et al., Omega-3 fatty acid supplementation changes intracellular phospholipase A2 activity and membrane fatty acid profiles in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Molecular Psychiatry*, 2014. 19(6): p. 317-324.
67. Mossaheb, N., et al., Predictors of longer-term outcome in the Vienna omega-3 high-risk study. *Schizophrenia Research*, 2018. 193: p. 168-172.
68. Mossaheb, N., et al., Effect of omega-3 fatty acids for indicated prevention of young patients at risk for psychosis: when do they begin to be effective? *Schizophrenia Research*, 2013. 148: p. 163-167.
69. Pawelczyk, T., et al., A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 2016. 73: p. 34-44.
70. Pawelczyk, T., et al., Telomerase level increase is related to n-3 polyunsaturated fatty acid efficacy in first episode schizophrenia: Secondary outcome analysis of the OFFER randomized clinical trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2018. 83: p. 142-148.
71. Pawelczyk, T., et al., The association between polyunsaturated fatty acid consumption and the transition to psychosis in ultra-high risk individuals. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2016. 108: p. 30-37.
72. Pawelczyk, T., et al., Differences in omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid consumption in people at ultra-high risk of psychosis, first-episode schizophrenia, and in healthy controls. *Early Intervention in Psychiatry*, 2017. 11(6): p. 498-508.
73. Berger, G.E., et al., Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis. A 1H-MRS study. *Neuropsychopharmacology*, 2008. 33(10): p. 2467-2473.
74. McGorry, P., et al., Effect of  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at Ultrahigh Risk for Psychotic Disorders: the NEURAPRO Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 2017. 74(1): p. 19-27.
75. Glaser, B., et al., Perinatal folate-related exposures and risk of psychotic symptoms in the ALSPAC birth cohort. *Schizophrenia Research*, 2010. 120(1-3): p. 177-183.
76. Gracious, B.L., et al., Vitamin D deficiency and psychotic features in mentally ill adolescents: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 2012. 12 (1) (38).



# 5 | Voeding in relatie tot psychische aandoeningen

Volwassenen



## 5.1 Inleiding

In dit hoofdstuk beschrijven we de resultaten van het systematische literatuuronderzoek naar de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen bij volwassenen. We hebben gekeken naar voedingspatronen, vetzuren, vitaminen en mineralen in relatie tot depressieve stoornissen, angststoornissen en psychotische stoornissen. Waar mogelijk belichten we specifieke vormen van deze stoornissen, zoals bipolaire stoornis, peri- en postnatale depressie, posttraumatische stressstoornis en schizofrenie. Dit is in de tekst duidelijk aangegeven. In de overige gevallen gebruiken we de algemene termen 'depressieve stoornis', 'angststoornis' en 'psychotische stoornis'.

Vergeleken met de hoofdstukken 3 en 4 legt dit hoofdstuk meer nadruk op de rol van voedingspatronen en vetzuren ten opzichte van vitaminen en mineralen. Dit heeft te maken met de hoeveelheid beschikbaar wetenschappelijk bewijs. We hebben er daarom voor gekozen alleen onderzoek naar de meest relevante vitaminen (B-vitaminen en vitamine D) en mineralen (zink en ijzer) te includeren. Hierbij lag de focus op reviews en meta-analyses die zijn verschenen in de laatste 5 jaar (2013 – juli 2018), zodat de meest recente resultaten zijn meegenomen.

Het grootste deel van het bestaande onderzoek naar de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen is uitgevoerd bij volwassenen. De hoeveelheid beschikbare studies is dan ook veel groter dan voor de vroegere levensfasen. Daarom includeerden we voor volwassenen alleen studies met een sterker onderzoeksdesign en lag de nadruk op het samenvatten van de resultaten uit meta-analyses en systematische reviews. Losse studies met een cross-sectioneel design zijn niet meegenomen en de kwaliteit van de losse studies is niet getoetst. Systematische reviews of meta-analyses op basis van cross-sectionele studies zijn wél meegenomen.

We onderscheiden in dit hoofdstuk verschillende populaties: de algemene populatie (d.w.z. zowel mensen met als mensen zonder psychische klachten), gezonde populatie, klinische populatie, klinische populatie met fysieke comorbiditeit (bijv. cardiovasculaire aandoeningen) en zwangeren.

## 5.2 Voedingspatronen en nutriënten in relatie tot depressieve stoornissen

### 5.2.1 Voedingspatronen en depressieve stoornissen

In totaal zijn 11 meta-analyses en systematische reviews gevonden waarin de relatie tussen verschillende voedingspatronen en het risico op het ontstaan van een depressieve stoornis en/of depressieve klachten werd onderzocht. De verschillende voedingspatronen zijn ingedeeld in een gezond voedingspatroon (bijv. Mediterraan, traditioneel Indisch) of een ongezond voedingspatroon (bijv. Westers, fast food).

#### Gezonde voedingspatronen

Uit alle vijf de meta-analyses (Bijlage 3, Tabel 1), met voornamelijk cross-sectionele en prospectieve cohortstudies, blijkt consistent dat een gezond voedingspatroon geassocieerd is met een lagere prevalentie van een depressieve stoornis en/of depressieve klachten met een effect size van 16-36% [1-5]. Zeven reviews toonden aan dat een gezond voedingspatroon is geassocieerd met een lager risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten in niet-klinische populaties [1-7], terwijl in één review geen bewijs werd gevonden voor deze associatie [8]. In drie reviews wordt beschreven dat het volgen van een Mediterraan voedingspatroon het risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten kan verlagen [5,7,8], terwijl in een vierde review geen associatie werd gevonden tussen een traditioneel voedingspatroon en een depressieve stoornis en/of depressieve klachten [6]. **Samenvattend, er is matig sterk tot zeer sterk bewijs dat het volgen van een gezond voedingspatroon geassocieerd is met een lagere prevalentie van depressieve stoornissen en/of depressieve klachten in de algemene populatie.**

In het merendeel van de reviews wordt een verzameling aan observationele studies beschreven waarbij de nadruk ligt op cross-sectionele studies en prospectieve cohortstudies. De 16 recente losse studies onder een gezonde populatie zijn voornamelijk prospectieve cohortstudies, waarin de uitkomstmaat gemeten werd door middel van zelfrapportage (Bijlage 3, Tabel 2). Slechts 2/16 studies hadden een experimenteel design (mét of zonder controlegroep) [9,10]. Deze twee experimentele studies laten gunstige effecten zien voor de interventiegroep, maar tegelijkertijd is het moeilijk om te bepalen of dit effect daadwerkelijk door een verandering in voeding is ontstaan, omdat de interventie meer bevatte dan alleen een ander voedingspatroon (i.e. fysieke training) of bestond uit alleen voedingsadvies. Over het algemeen (12/14 studies) laten de cohortstudies ook een gunstige associatie zien tussen een gezond voedingspatroon (of een hoge voedingskwaliteit) en een kleinere kans op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten [11-22], met uitzondering van twee studies waarin geen associatie werd gevonden [23,24]. De resultaten van de losse studies zijn dus in lijn met de bevindingen van de meta-analyses en reviews.

Tabel 3 en 4 in Bijlage 3 illustreren dat er wél al studies met een experimenteel design zijn uitgevoerd onder klinische populaties met klachten op baseline (tabel 3) en populaties met comorbiditeit (tabel 4). Ook hier geldt dat de interventies vaak meer bevatten dan alleen een veranderd voedingspatroon. De effecten kunnen dus niet met zekerheid worden toegeschreven aan de voedingsinterventie alleen. Onder klinische populaties toonden vier studies met controlegroep [25-28] en één zonder controlegroep [29] aan dat advies of ondersteuning bij het naleven van een gezond voedingspatroon of gezonde leefstijl effectief kan zijn om depressieve klachten te verminderen, op basis van zelfrapportage. In een zesde studie werden echter geen significante verschillen gevonden [30]. De studies onder populaties met comorbiditeit includeerden vrijwel allemaal mensen met overgewicht, diabetes of metabool syndroom, met uitzondering van één studie die mensen met glutensensitiviteit onderzocht [31]. Tien experimentele studies bij patiënten met comorbiditeit (waarvan drie zonder controlegroep) rapporteerden dat advies of ondersteuning bij het naleven van een gezond voedingspatroon of gezonde leefstijl effectief kan zijn in het verlagen van het risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten [32-41], grotendeels op basis van zelfrapportage. In drie studies werd geen verband gevonden [42-44]. **Samenvattend, er is zeer zwak tot matig sterk bewijs dat bij een klinische populatie met of zonder comorbiditeit het aannemen van een gezonder voedingspatroon kan leiden tot een verbetering van de depressieve stoornis en/of depressieve klachten.**

### **Ongezonde voedingspatronen**

Uit één meta-analyse blijkt dat een ongezond voedingspatroon het risico op een depressieve stoornis met 18% kan verhogen [2], terwijl in twee andere meta-analyses geen associatie werd gevonden met het risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten [1,4]. Aangezien de meta-analyse van Lai et al. [4] voor het grootste deel uit cross-sectionele studies bestond, is de sterkte van het bewijs uit deze meta-analyse beperkt. In twee reviews (zonder meta-analyse) werd ook geconcludeerd dat er geen associatie is tussen ongezonde voeding en het risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten, maar ook hier had het grootste gedeelte van de geïncludeerde studies een cross-sectioneel design [6,8]. De recentere meta-analyse van Li et al. [2] bestond voor iets meer dan de helft uit prospectieve cohortstudies, en die van Molendijk et al. [1] includeerde uitsluitend prospectieve cohortstudies. Deze meta-analyses zorgen dus voor een hogere bewijslast.

In vijf recente cohortstudies werd de relatie tussen ongezonde voedingspatronen en een depressieve stoornis en/of depressieve klachten onderzocht op basis van zelfrapportage (Bijlage 3, Tabel 2). In vier studies werd geen associatie gevonden [21-24], en in één werd gerapporteerd dat snacken na het avondeten het risico op depressieve klachten verhoogt [18]. De resultaten van de losse studies zijn in lijn met het bewijs uit de meta-analyses en reviews. **Samenvattend, er is matig sterk tot zeer sterk bewijs dat er geen eenduidige associatie is tussen het volgen van een ongezond voedingspatroon en het risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten bij gezonde mensen.**

## Voedingspatronen rondom de zwangerschap

Twee systematische reviews en vijf losse studies onderzochten de relatie tussen een gezond/ongezond voedingspatroon en het ontstaan van een peri- en postnatale depressie en/of depressieve klachten (Bijlage 3, Tabel 5). Beide reviews rapporteerden dat een voedingspatroon van goede kwaliteit (gezond patroon) geassocieerd was met minder perinatale depressie en/of depressieve klachten, terwijl voor andere diëten geen of gemixte resultaten werden gevonden [45,46]. Er werd geen consistente associatie gevonden tussen een voedingspatroon van goede kwaliteit en postnatale depressieve klachten [45]. Resultaten van additionele, recente studies zijn in lijn met dit gebrek aan eenduidige associaties (Bijlage 3, Tabel 5), aangezien vier van de vijf studies geen significante associatie rapporteerden voor gezonde voeding [47-50], terwijl twee studies concluderen dat een ongezond voedingspatroon geassocieerd is met meer zelfgerapporteerde postnatale depressie of depressieve klachten [49,51] en één studie minder zelfgerapporteerde postnatale depressieve klachten rapporteerde in relatie tot een gezond Indisch voedingspatroon [47]. **Samenvattend, er is matig sterk bewijs dat er geen associatie is tussen het volgen van een gezond voedingspatroon en een peri- en postnatale depressie en/of depressieve klachten.**

## Overige voedingspatronen

Eén systematische review onderzocht de rol van de glycemische index (GI)/glycemische lading (GL) van het voedingspatroon in relatie tot een depressieve stoornis en toonde aan dat een lage GI het risico op depressieve klachten verlaagt (Bijlage 3, Tabel 6). Met betrekking tot GL werd in deze review gevonden dat een voedingspatroon met een hogere GL het risico op depressieve klachten verlaagt [52], terwijl in een recente experimentele studie juist een ongunstige associatie werd aangetoond tussen GL en zelfgerapporteerde depressieve klachten [53]. Sanchez-Villegas et al. vonden in een cohortstudie, op basis van zelfrapportage, een hoger risico op een depressieve stoornis bij inname van lage kwaliteit koolhydraten (zoals toegevoegde suikers), en een lager risico op een depressieve stoornis bij hoge kwaliteit koolhydraten (zoals volkorenproducten) [54]. In een andere cohortstudie werd echter geen relatie gevonden tussen de inname van verschillende macronutriënten en het risico op een depressieve stoornis op basis van zelfrapportage [55]. **Samenvattend, er is matig sterk bewijs dat een voedingspatroon met een lage GI geassocieerd is met minder depressieve klachten en dat er geen eenduidige associatie is tussen GL van de voeding en het risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten bij gezonde mensen.**

Eén review met meta-analyse onderzocht de rol van het naleven van een glutenvrij dieet m.b.t depressieve klachten onder mensen met coeliakie [56]. De auteurs ontdekten een **matig sterke positieve correlatie tussen slechte dieetnaleving en depressieve klachten** (Bijlage 3, Tabel 6).

Als onderdeel van de review van Molendijk et al. werd ook de rol van de inflammatoire index van het voedingspatroon (de mate waarin voeding bijdraagt aan de ontstekingswaarden in het lichaam) onderzocht (Bijlage 3, Tabel 1). De auteurs vonden een associatie tussen een lage inflammatoire index en minder depressieve klachten [1]. Drie recente cohortstudies rapporteerden een soortgelijk patroon, namelijk dat een hoge inflammatoire index geassocieerd is met een hogere incidentie van een depressieve stoornis of depressieve klachten, op basis van zelfrapportage [57-59]. Vermeulen et al. vonden daarentegen geen associatie tussen de inflammatoire index en zelfgerapporteerde depressieve klachten [60]. **Samenvattend, er is matig sterk tot zeer sterk bewijs dat het volgen van een voedingspatroon met een lage inflammatoire index geassocieerd is met een lager risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten bij gezonde mensen.**

Drie experimentele studies onderzochten het effect van caloriereductie of een vastenperiode op zelfgerapporteerde depressieve klachten. In alle drie de studies werd geen bewijs gevonden voor een effect op korte termijn [61-63], maar één studie rapporteerde een reductie in depressieve klachten na 24 maanden [62]. **Er is nog onvoldoende bewijs om een conclusie te trekken over het effect van caloriereductie op depressieve klachten bij gezonde mensen.**

## Groente/fruit

Drie systematische reviews en twee losse studies (zie Bijlage 3, Tabel 7) onderzochten de relatie tussen de inname van zowel groente als fruit en het risico op depressieve klachten. Het bewijs komt vooralsnog voort uit cross-sectionele studies en cohortstudies. Waar in de review van Rooney et al. geen of gemixte associaties werden gevonden [64], werden in twee latere reviews wél associaties gevonden tussen de inname van groente en fruit en het risico op depressieve klachten. Uit de meta-analyses van deze reviews bleek namelijk dat een hogere inname van zowel groente als fruit alsook de combinatie van beide, geassocieerd is met een 14-20% lager risico op depressieve klachten [65,66]. In Bijlage 3, Tabel 7 is ook te zien dat bijvoorbeeld in de meta-analyse van Liu et al. in minder dan de helft van de geïncludeerde studies een significante negatieve associatie werd gevonden [65]. Dit is ook te zien in de resultaten van de review van Rooney et al. [64] en de twee losse studies [67,68], want ook hier worden geen eenduidige resultaten beschreven. Echter, in de review van Liu et al. bleken ook de niet-significante resultaten 'in de juiste richting' te zijn, waardoor ze positief hebben bijgedragen aan het resultaat van deze meta-analyse [65]. **Samenvattend, er is matig sterk bewijs dat zowel groente- als fruitinname geassocieerd is met een lager risico op depressieve klachten.**

### 5.2.2 Vetzuren en depressieve stoornissen

Er is veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen vetzuren en depressieve stoornissen en in de loop der tijd zijn veel systematische reviews en meta-analyses verschenen. Om het meest recente bewijs samen te vatten is ervoor gekozen om meta-analyses en systematische reviews in de afgelopen vijf jaar (2013 – juli 2018) op te nemen. In die periode zijn tien meta-analyses en zes systematische reviews verschenen die de relatie tussen vetzuren en depressieve stoornissen onderzochten. Daarnaast zijn 25 losse studies gevonden die (nog) niet waren opgenomen in een meta-analyse of systematische review. De losse studies betreffen allemaal RCT's of prospectieve cohortstudies, omdat studies met een zwakker onderzoeksdesign niet werden geïncludeerd voor de volwassenen.

#### Vetzuurinname via de voeding en risico op een depressieve stoornis

Drie systematische reviews [69-71], waarvan één met meta-analyse [71], en vier losse studies [72-75] onderzochten de associatie tussen vetzuurinname via de voeding en het risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten in niet-klinische of gemengde populaties. In de systematische reviews werd op basis van cross-sectionele en prospectieve cohortstudies geen consistente associatie gevonden tussen de inname van N-3 vetzuren en het risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten (Bijlage 3, Tabel 8). In sommige reviews leek op basis van cross-sectionele studies een gunstige relatie te bestaan tussen inname van N-3 vetzuren en het risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten, maar dit werd niet bevestigd in de longitudinale studies. Grosso et al. vonden wel matig sterk bewijs voor een gunstige verhouding tussen N-3 en N-6 vetzuren en een lagere kans op een depressieve stoornis. In de meta-analyse van studies met een cross-sectioneel en longitudinaal design vonden Grosso et al. een lager risico op een depressieve stoornis bij een zeer hoge inname van N-3 vetzuren via de voeding [71]. Het betrof hier een gemengde populatie met ook zwangeren en adolescenten. Deze associatie werd niet gevonden wanneer inname van EPA en DHA apart werden onderzocht en wanneer de studies over perinatale depressie werden geëxcludeerd.

De vier losse studies betroffen allemaal prospectieve cohortstudies onder middelbaar tot oudere volwassenen (>45 jaar), waarin de uitkomstmaat gemeten werd door middel van zelfrapportage en/of een klinische diagnose. Twee van de vier studies [72,73] rapporteerden dat een hogere inname van specifieke vetzuren (enkel- of meervoudig onverzadigde vetzuren, EPA, DPA) geassocieerd was met een lager risico op een depressieve stoornis of depressieve klachten (Bijlage 3, Tabel 9) en dat er verschillen waren tussen mannen en vrouwen. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat in deze studies geen associaties werden gevonden voor inname van verschillende andere vetzuren en dat niet werd gecorrigeerd voor meervoudig statistisch toetsen. Twee studies [74,75] onderzochten samples met alleen vrouwen. Persons et al. vonden dat een hoge inname van totaal N-3 vetzuur samenhangt met een

hogere incidentie van een depressieve stoornis 7.5 jaar later [74]. Echter, wanneer naar tertielen van inname van DHA en EPA werd gekeken, bleek het hoogste tertiel van inname samen te hangen met een lager risico op een depressieve stoornis vergeleken met het laagste tertiel. Colangelo et al. vonden dat een hoge inname van N-3 vetzuren samenhangt met een hoger risico op depressieve klachten bij vrouwen die geen hormoontherapie ondergingen, en geen associatie onder vrouwen die wel hormoontherapie ondergingen [75]. De resultaten van de losse studies zijn in lijn met de resultaten van de eerdere reviews in dat er geen consistent bewijs is voor een associatie tussen een hogere inname van N-3 vetzuren via de voeding en een lager risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten. De resultaten van de losse studies laten ook zien dat de associaties tussen vetzuurinname en een depressieve stoornis en/of depressieve klachten mogelijk anders zijn in postmenopausale vrouwen en verschillend kunnen zijn voor mannen en vrouwen. **Samenvattend, er is matig sterk bewijs dat er geen eenduidige associatie is tussen een hoge inname van N-3 vetzuren via de voeding en een lager risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten in de algemene populatie.**

### **Suppletiestudies – Klinische populaties**

Vijf meta-analyses [76-80] en drie systematische reviews [70,81,82] onderzochten het effect van N-3 vetzuursuppletie op depressieve klachten bij mensen met een depressieve stoornis, i.e. major depressieve disorder (MDD). De meta-analyses en systematische reviews waren allemaal gebaseerd op placebogecontroleerde RCT's (Bijlage 3, Tabel 10). In de meta-analyse van Yang et al. en de review van Ciappolino et al. waren alleen vrouwen opgenomen [80,82], waaronder bij Yang et al. ook vrouwen met perinatale MDD [80]. In vrijwel alle studies waren patiënten met fysieke comorbiditeit (bijv. cardiovasculaire aandoeningen) opgenomen.

Alle vijf de meta-analyses rapporteerden een klein tot middelgroot effect van N-3 vetzuursuppletie op verbetering van depressieve klachten vergeleken met placebo. Mocking et al. lieten zien dat het effect vooral werd gevonden voor EPA dominante N-3 vetzuur supplementen [79]. Drie meta-analyses lieten zien dat N-3 vetzuursuppletie effectief (en effectiever) is wanneer dit wordt gebruikt als toevoeging aan behandeling met antidepressiva [76,78,79]. Appleton et al. vonden echter geen significante effecten in analyses waarin naar N-3 vetzuursuppletie als monotherapie of adjuvante therapie apart werd gekeken [77]. Schefft et al. [76] en Appleton et al. [77] lieten zien dat er wel een effect was van N-3 vetzuursuppletie bij patiënten zonder comorbiditeit, maar geen effect bij mensen met comorbiditeit zoals diabetes of cardiovasculaire aandoeningen. In de systematische reviews werd geen effect van N-3 vetzuursuppletie gevonden op verbetering van depressieve klachten [70,81,82].

Van de zes losse studies die het effect van N-3 vetzuursuppletie op verbetering van depressieve klachten onderzochten bij mensen met een depressieve stoornis rapporteerden vijf een positief effect [83-87] en één geen effect [88] (Bijlage 3, Tabel 11), op basis van zelfrapportage en/of een klinische diagnose. Twee van deze vijf studies betroffen patiënten met een depressieve stoornis en comorbiditeit (HIV en hart- en vaatziekten). In de studie onder patiënten met hart- en vaatziekten werd een significante interactie tussen suppletie en baseline rode bloedcelconcentratie van specifieke vetzuren gevonden [83]. Bij hogere EPA en EPA+DHA:AA ratio in de rode bloedcellen was het effect van de N-3 vetzuursuppletie sterker. Duffy et al. onderzochten het effect van N-3 vetzuursuppletie bij ouderen met een hoog risico op een depressieve stoornis en vonden geen effect op vermindering van depressieve klachten [89]. De resultaten van de losse studies sluiten aan bij de bevindingen van de eerdere systematische reviews en meta-analyses dat N-3 vetzuursuppletie effectief kan zijn in de behandeling van mensen met een gediagnosticeerde depressieve stoornis. **Samenvattend, er is sterk tot zeer sterk bewijs dat N-3 vetzuursuppletie effectief kan zijn in het verbeteren van depressieve klachten bij patiënten met een depressieve stoornis.**

### **Suppletiestudies - Gemengde en niet-klinische populaties**

Twee meta-analyses [90,91] onderzochten het effect van N-3 vetzuursuppletie op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten bij gemengde populaties van mensen mét en zonder depressieve klachten of depressieve stoornis (Bijlage 3, Tabel 10). Beide meta-analyses rapporteerden een middel-



groot effect van N-3 vetzuursuppletie op verbetering van depressieve klachten bij mensen met een depressieve stoornis. Grosso et al. vonden een klein effect op verbetering van klachten bij mensen met depressieve klachten zonder diagnose depressieve stoornis [90]. In beide meta-analyses werd geen effect van N-3 vetzuursuppletie gevonden op het voorkomen van depressieve klachten bij gezonde mensen. Bae et al. vonden een groot effect van N-3 vetzuur suppletie als alleen studies onder mensen met een diagnose depressieve stoornis mee werden genomen [91]. Grosso et al. vonden tevens een sterker effect van EPA-dominante samenstellingen en bij gebruik van N-3 vetzuursuppletie als toevoeging aan de behandeling met antidepressiva [90].

Hallahan et al. voerden een hypothesetoetsende meta-analyse uit naar het effect van N-3 vetzuursuppletie op depressieve klachten onder een gemengde populatie (Bijlage 3, Tabel 10). Zij vonden dat suppletie met EPA dominante supplementen effectief is in het verminderen van depressieve klachten bij mensen met een depressieve stoornis, maar suppletie met DHA dominante supplementen niet; dat suppletie met EPA dominante supplementen niet effectief is bij mensen zonder diagnose; en dat EPA dominante supplementen effectief kunnen zijn als monotherapie (klein effect) en als adjuvant bij antidepressiva (middelgroot effect) bij mensen met een gediagnostiseerde depressieve stoornis [92].

Het is belangrijk op te merken dat alle meta-analyses (ook die onder de klinische populaties) grotendeels zijn gebaseerd op dezelfde onderliggende studies. Iedere meta-analyse belicht echter een specifiek aspect. Ook moet er rekening mee worden gehouden dat de heterogeniteit in de meta-analyses hoog was. Door subanalyses, sensitiviteitsanalyses en metaregressie kon een deel van de heterogeniteit worden verklaard, maar ook in subgroepen bleef de heterogeniteit hoog, met name in studies onder patiënten met een diagnose depressieve stoornis. Verder zijn de geïncludeerde studies in de meta-analyses vaak klein en niet altijd van goede kwaliteit. Om deze redenen moeten de conclusies met voorzichtigheid worden getrokken.

Van de zeven losse studies in een niet-klinische populatie onderzocht één het effect van N-3 vetzuursuppletie op het ontstaan van depressieve klachten bij een populatie van verpleegkundigen. Er werd geen kortetermijneffect (26 weken), maar wel een positief langetermijneffect (52 weken) gevonden op zelfgerapporteerde depressieve klachten [93]. Zes studies (5 RCT's, 1 retrospectieve cohortstudie) onderzochten het effect van N-3 vetzuursuppletie op voornamelijk zelfgerapporteerde depressieve klachten bij mensen met een acute of chronische fysieke aandoening (Bijlage 3, Tabel 11). Drie studies rapporteerden een gunstig effect van N-3 vetzuursuppletie op depressieve klachten bij patiënten met verschillende aandoeningen (acuut myocardinfarct, diabetes type 2 en premenstrueel syndroom) [94-96]. Mazereeuw et al. vonden geen effect van N-3 vetzuursuppletie op het verbeteren van depressieve klachten bij patiënten met coronaire hartziekten [97]. In een vervolgstudie naar mechanismen vonden ze dat bij hogere baseline waardes van markers van oxidatieve stress een sterkere verbetering van depressieve klachten te zien was na suppletie [98]. Song et al. vonden in een retrospectieve cohortstudie naar medicatiegebruik geen effect van N-3 vetzuursuppletie bij patiënten met hyperlipidemie [99]. De resultaten van de losse studies zijn grotendeels in lijn met die van de meta-analyses. Een deel van de studies laat zien dat het effect van N-3 vetzuursuppletie mogelijk afhankelijk is van baseline waardes van oxidatieve stress en vetzuurconcentraties in rode bloedcellen.

**Samenvattend (op basis van de studies onder klinische, gemengde en niet-klinische populaties): er is zeer sterk bewijs dat N-3 vetzuursuppletie het meest effectief is in het verminderen van depressieve klachten in een klinische populatie, wanneer dit wordt gegeven als aanvulling op de behandeling met antidepressiva en wanneer EPA dominante samenstellingen van N-3 vetzuren worden gebruikt. Er is zeer sterk bewijs dat N-3 vetzuursuppletie niet geassocieerd is met het risico op een depressieve stoornis of depressieve klachten bij gezonde mensen. Er is geen eenduidig bewijs dat N-3 vetzuursuppletie effectief is in de behandeling van depressieve klachten bij mensen zonder diagnose depressieve stoornis.**

### Vetzuursuppletie en bipolaire stoornis

Twee meta-analyses [90,92] en één systematische review [81] namen bipolaire stoornis als onderdeel mee in de review/meta-analyse (Bijlage 3, Tabel 12). De twee meta-analyses rapporteerden een middelgroot effect van N-3 vetzuursuppletie op een vermindering van de bipolaire stoornis of depressieve klachten. Hierbij moet echter worden vermeld dat er slechts drie RCT's waren opgenomen in de meta-analyses, waarvan één zeer invloedrijk was [90,92]. In de systematische review werd geen effect van N-3 vetzuursuppletie aangetoond op depressieve klachten [81]. **Samenvattend, er is nog onvoldoende bewijs om een conclusie te trekken over het effect van N-3 vetzuursuppletie in de behandeling van een bipolaire stoornis.**

### Vetzuurinname via de voeding en risico op peri- of postnatale depressie

Twee reviews onderzochten de relatie tussen inname van N-3 vetzuren via de voeding en depressieve stoornissen en/of depressieve klachten tijdens of na de zwangerschap (Bijlage 3, Tabel 13). De reviews rapporteerden geen of inconsistente associaties op basis van observationele studies (cross-sectionele en cohortstudies) [46,100]. In twee aanvullende (prospectieve) cohortstudies werd eveneens geen associatie gevonden tussen inname van N-3 vetzuren via de voeding en het risico op postnatale depressie (Bijlage 3, Tabel 14) [101,102]. **Samenvattend, er is matig sterk bewijs dat er geen associatie is tussen de inname van N-3 vetzuren via de voeding en het risico op peri- of postnatale depressie.**

### Vetzuursuppletie en peri- of postnatale depressie

Twee meta-analyses [90,103] en vier systematische reviews [46,70,81,100] onderzochten het effect van N-3 vetzuursuppletie tijdens de zwangerschap als behandeling van perinatale MDD, het voorkomen van postnatale depressie, of het behandelen van postnatale depressie (Bijlage 3, Tabel 13). In één meta-analyse werd een middelgroot effect gevonden voor N-3 vetzuursuppletie als monotherapie in de behandeling van een MDD tijdens de zwangerschap. In deze meta-analyse waren vier RCT's van hoge kwaliteit opgenomen [103]. Grosso et al. vonden in hun meta-analyse echter slechts een klein en niet-significant effect van N-3 vetzuursuppletie op het verminderen van een MDD tijdens de zwangerschap [90]. Bij deze meta-analyse moet echter wel rekening worden gehouden met het kleine aantal studies en de hoge heterogeniteit ( $I^2$  85%) tussen de studies. Grosso et al. vonden eveneens geen effect van N-3 vetzuur suppletie in het voorkomen van postnatale depressie, maar ook hier moet rekening worden gehouden met een klein aantal studies.

De vier systematische reviews rapporteerden geen effect van N-3 vetzuursuppletie tijdens de zwangerschap op depressieve klachten in de postpartum periode in placebogecontroleerde RCT's. In één review werd een positief effect van N-3 vetzuursuppletie gevonden op het verlichten van depressieve klachten bij een postnatale depressie en/of depressieve klachten [100].

Opgemerkt moet worden dat in de reviews en meta-analyses over vetzuurinname tijdens de zwangerschap en het effect op peri- en postnatale depressie een beperkte set aan onderliggende studies in de verschillende meta-analyses en reviews terugkomt.

In vijf losse RCT's werd het effect van N-3 vetzuursuppletie op zelfgerapporteerde prevalentie van peri- en postnatale depressie of depressieve klachten onderzocht (Bijlage 3, Tabel 14). Twee van de vijf studies rapporteerden een significant effect van N-3 vetzuursuppletie op peri- of postnatale depressie [104,105] en in één studie werd een significant effect gevonden in een specifieke periode tijdens de zwangerschap (35-37 weken) [106]. De andere twee studies rapporteerden geen significant effect [107,108]. De resultaten van de losse studies zijn in lijn met die van de systematische reviews en meta-analyses.

**Samenvattend, er is nog geen eenduidig bewijs voor een positief effect van N-3 vetzuursuppletie in de behandeling van perinatale MDD en postnatale depressie. Er is sterk bewijs dat N-3 vetzuursuppletie tijdens de zwangerschap geen preventief effect heeft op het ontstaan van postnatale depressie.**

## 5.2.3 Vitaminen en mineralen en depressieve stoornissen

### Vitaminen

De associatie tussen de belangrijkste vitamines (B-vitamines en vitamine D) en depressieve stoornissen werd onderzocht in zeven reviews [109-115]. Hierbij hebben we enkel reviews geïncludeerd die specifiek naar B-vitamines en/of vitamine D keken (in tegenstelling tot reviews die combinaties van vitamines bekijken).

Drie reviews met meta-analyse beschreven de rol van verschillende B-vitamines bij depressieve stoornissen. Twee meta-analyses includeerden respectievelijk 43 en 20 observationele studies en rapporteerden allemaal een gunstige associatie tussen de status van B-vitamines en (het risico op) een depressieve stoornis [111,115]. De derde meta-analyse includeerde enkel 11 RCT's en concludeerde dat suppletie met B-vitamines in een klinische populatie niet resulteerde in een verbetering van de depressieve stoornis onder patiënten [112]. **Samenvattend, er is een gunstige associatie tussen B-vitamines en het risico op een depressieve stoornis, maar de toegevoegde waarde van suppletie met B-vitamines bij de behandeling van depressieve stoornissen is nog niet bewezen.**

Twee reviews met meta-analyse [113,114] en twee reviews zonder meta-analyse [109,110] beschreven de rol van vitamine D bij depressieve stoornissen. De twee meta-analyses includeerden respectievelijk 15 en zeven RCT's en rapporteerden dat suppletie met vitamine D het risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten kan verminderen in een klinische populatie [113,114]. Deze bevindingen werden slechts gedeeltelijk bevestigd in de review van Wong et al., aangezien zij rapporteerden dat in 5/8 studies over vitamine D suppletie gunstige effecten werden gevonden [109]. Daarnaast werd in de review van Aghajafari et al. aangetoond dat 5/9 studies een positieve associatie vonden tussen vitamine D status en postnatale depressie, en 5/7 een dergelijke associatie met perinatale depressie [110]. Deze resultaten waren echter gebaseerd op observationeel onderzoek. **Samenvattend, vitamine D suppletie kan effectief zijn bij de behandeling van depressieve stoornissen. Daarentegen zijn er nog geen aanwijzingen dat er een consistente associatie is tussen vitamine D status en postnatale depressie, maar mogelijk wel met perinatale depressie.**

### Mineralen

De associatie tussen de belangrijkste mineralen (zink en ijzer) en depressieve stoornissen werd onderzocht in drie reviews [116-118]. Hierbij hebben we enkel reviews geïncludeerd waarin specifiek naar zink en/of ijzer werd gekeken (in tegenstelling tot reviews die combinaties van mineralen bekijken).

Eén review met meta-analyse [118] en één review zonder meta-analyse [116] beschreven de rol van zink bij depressieve stoornissen. Uit één meta-analyse van observationeel onderzoek bleek dat in 6/9 studies werd gevonden dat een voldoende hoog niveau van zink samenhangt met een lager risico op een depressieve stoornis [118]. Onderzoek naar de suppletie van zink, op basis van twee studies, wijst uit dat suppletie depressieve klachten kan verminderen onder klinische populaties [116]. **Samenvattend, er is mogelijk een gunstige associatie tussen voldoende zink en minder kans op een depressieve stoornis, en suppletie met zink bij de behandeling van een depressieve stoornis kan zorgen voor vermindering van depressieve klachten.**

Eén review met meta-analyse [118] en twee reviews zonder meta-analyse [116,117] beschreven de rol van ijzer bij depressieve stoornissen. Uit één meta-analyse van observationeel onderzoek bleek dat in 2/3 studies werd gevonden dat een voldoende hoog ijzergehalte samenhangt met een lager risico op een depressieve stoornis [118]. De review van Wassef et al. beschrijft dat 3/5 studies deze associatie ondersteunen [117], terwijl deze associatie in 1/3 studies werd gevonden in de review van Lomagno et al. [116]. Beide reviews onderzochten ook de rol van ijzersuppletie en toonden door middel van respectievelijk 1/2 en 5/6 studies aan dat dit effectief kan zijn om depressieve klachten te verminderen [116,117]. Hierbij moet opgemerkt worden dat Wassef et al. keken naar postnatale depressie en concludeerden dat suppletie alleen effectief was ná de zwangerschap en niet tijdens de zwangerschap [117]. **Samenvattend, ijzersuppletie kan effectief zijn bij de behandeling van (postnatale) de-**

**pressie, maar er is nog geen consistente associatie gevonden tussen ijzergehalte en het risico op depressieve stoornissen.**

### **Conclusies depressieve stoornissen bij volwassenen**

#### **Voedingspatronen**

- Er is matig sterk tot zeer sterk bewijs dat het volgen van een gezond voedingspatroon geassocieerd is met een lagere prevalentie van depressieve stoornissen en/of depressieve klachten in de algemene populatie.
- Er is zeer zwak tot matig sterk bewijs dat bij een klinische populatie met of zonder comorbiditeit het aannemen van een gezonder voedingspatroon kan leiden tot een verbetering van de depressieve stoornis en/of depressieve klachten.
- Er is matig sterk tot zeer sterk bewijs dat er geen eenduidige associatie is tussen het volgen van een ongezond voedingspatroon en het risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten bij gezonde mensen.
- Er is matig sterk bewijs dat er geen eenduidige associatie is tussen het volgen van een gezond voedingspatroon en een peri- en postnatale depressie en/of depressieve klachten.
- Er is matig sterk bewijs dat een een voedingspatroon met een lage GI geassocieerd is met minder depressieve klachten en dat er geen eenduidige associatie is tussen GI van de voeding en het risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten bij gezonde mensen.
- Er is matig sterk tot zeer sterk bewijs dat het volgen van een voedingspatroon met een lage inflammatoire index geassocieerd is met een lager risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten bij gezonde mensen.
- Er is nog onvoldoende bewijs om een conclusie te trekken over het effect van calorie-restrictie op depressieve klachten.
- Er is matig sterk bewijs dat zowel groente- als fruitinname geassocieerd is met een lager risico op depressieve klachten.

#### **Vetzuren**

- Er is matig sterk bewijs dat er geen eenduidige associatie is tussen een hoge inname van N-3 vetzuren via de voeding en een lager risico op een depressieve stoornis en/of depressieve klachten in de algemene populatie
- Er is sterk tot zeer sterk bewijs dat N-3 vetzuursuppletie effectief kan zijn in het verbeteren van depressieve klachten bij patiënten met een depressieve stoornis.
- Er is zeer sterk bewijs dat N-3 vetzuursuppletie het meest effectief is in het verminderen van depressieve klachten in een klinische populatie, wanneer dit wordt gegeven als aanvulling op de behandeling met antidepressiva en wanneer EPA dominante samenstellingen van N-3 vetzuren worden gebruikt.
- Er is zeer sterk bewijs dat N-3 vetzuursuppletie niet geassocieerd is met het risico op een depressieve stoornis of depressieve klachten bij gezonde mensen
- Er is geen eenduidig bewijs dat N-3 vetzuursuppletie effectief is in de behandeling van depressieve klachten bij mensen zonder diagnose depressieve stoornis.
- Er is nog onvoldoende bewijs om een conclusie te trekken over het effect van N-3 vetzuursuppletie in de behandeling van een bipolaire stoornis.
- Er is matig sterk bewijs dat er geen associatie is tussen de inname van N-3 vetzuren via de voeding en het risico op peri- of postnatale depressie.
- Er is nog geen eenduidig bewijs voor een positief effect van N-3 vetzuursuppletie in de behandeling van perinatale MDD en postnatale depressie.
- Er is sterk bewijs dat N-3 vetzuursuppletie tijdens de zwangerschap geen preventief effect heeft op het ontstaan van postnatale depressie.

### Vitaminen en mineralen

- Er is een gunstige associatie tussen B-vitaminen en het risico op een depressieve stoornis, maar de toegevoegde waarde van suppletie met B-vitaminen bij de behandeling van depressieve stoornissen is nog niet bewezen.
- Vitamine D suppletie kan effectief zijn bij de behandeling van depressieve stoornissen. Daarentegen zijn er nog geen aanwijzingen dat er een consistente associatie is tussen vitamine D status en postnatale depressie, maar mogelijk wel met perinatale depressie.
- Er is mogelijk een gunstige associatie tussen voldoende zink en minder kans op een depressieve stoornis, en suppletie met zink bij de behandeling van een depressieve stoornis kan zorgen voor vermindering van depressieve klachten.
- IJzersuppletie kan effectief zijn bij de behandeling van (postnatale) depressie, maar er is nog geen consistente associatie gevonden tussen ijzergehalte en het risico op depressieve stoornissen.

### Aanbevelingen depressieve stoornissen bij volwassenen

#### Onderzoek

- Om de mate van bewijs verder te versterken is het noodzakelijk onderzoek uit te voeren dat leidt tot meer inzicht in verandering in voedingspatroon en verandering in de status van de depressieve stoornis, en in het identificeren van causale relaties tussen gezonde voeding en depressieve stoornissen of depressieve klachten. Dit kan door:
  - in bestaande prospectieve cohortstudies in algemene of klinische populaties *veranderingen in voedingspatroon* te relateren aan *veranderingen in de depressieve stoornis*;
  - *experimenteel onderzoek* naar het effect van introductie van een gezond voedingspatroon op het verminderen van depressieve klachten onder *hoog-risico populaties* (bijv. comorbiditeit, beginnende klachten);
  - goed opgezet en goed gecontroleerd experimenteel onderzoek naar het effect van voedingsinterventies onder *populaties met een klinische diagnose*;
  - bij prospectieve *cohortstudies* onder zwangere populaties, die primair naar uitkomsten bij kinderen kijken, ook naar depressie bij moeders kijken.
- Er is meer onderzoek nodig naar de rol van N-3 vetzuuriname via de voeding en het risico op depressieve stoornissen en/of depressieve klachten en verschillen daarin tussen mannen en vrouwen van verschillende leeftijden.
- Ter *preventie van depressieve klachten* in de algemene populatie kan het efficiënter zijn om onderzoek te richten op de inname van *voeding met een hoog N-3 vetzuur gehalte* (bijv. vis, noten), dan op inname van specifieke vetzuren.
- Er is meer onderzoek nodig naar de rol van *N-3 vetzuursuppletie* bij *hoog-risico groepen* en naar de optimale condities en de optimale *dosering van vetzuursuppletie* bij de behandeling van depressie. Dit kan door:
  - *goed gecontroleerde trials* naar de behandeling van een depressieve stoornis of depressieve klachten met verschillende doseringen van N-3 vetzuren als toevoeging aan antidepressiva;
  - onderzoek te doen naar factoren die het effect van N-3 vetzuursuppletie kunnen modereren, zoals baseline serum en rodebloedcel concentraties van vetzuren, oxidatieve stress, om te achterhalen voor wie N-3 vetzuursuppletie effectief kan zijn;
  - onderzoek naar N-3 vetzuursuppletie bij de behandeling van depressieve stoornissen en/of depressieve klachten bij *zwangere vrouwen en mensen met lage N-3 vetzuur bloedwaardes*.

#### Praktijk

- *Gezonde voeding* is belangrijk om te *adviseren* in de algemene populatie, omdat dit samenhangt met een lager risico op depressieve stoornissen en depressieve klachten.
- *N-3 vetzuursuppletie* kan onderdeel worden van behandeling van depressieve stoornissen als *aanvulling op behandeling met antidepressiva* en met gebruik van *EPA dominante samenstelling*.

## 5.3 Voedingspatronen en nutriënten in relatie tot angststoornissen

### 5.3.1 Voedingspatronen en angststoornissen

In totaal zijn zes systematische reviews (waarvan een met meta-analyse) gevonden waarin de relatie tussen verschillende voedingspatronen en symptomen met betrekking tot angststoornissen zijn onderzocht. Vijf reviews onderzochten de relatie van een gezond voedingspatroon met angstklachten of angststoornissen. Twee daarvan includeerden een vrij heterogene groep studies (met verschillende onderzoeksdesigns of typen interventies) [119,120], twee keken specifiek naar groente- en fruitinname [64,66] en één naar de periode rondom de zwangerschap [45]. De laatste review onderzocht de rol van caloriereductie [121].

Twee reviews keken naar de rol van een gezond voedingspatroon en rapporteerden geen eenduidige associaties (Bijlage 3, Tabel 15): een duidelijke minderheid van de studies liet een gunstige associatie zien tussen een gezond voedingspatroon en minder PTSS klachten of angstklachten [119,120], en tegelijkertijd werden in een van de reviews ook ongunstige associaties gevonden [119]. In de review van Opie et al. werden enkel experimentele studies geïncludeerd, maar de bewijslast is tegelijkertijd zwak omdat deze studies een grote heterogeniteit aan interventiecomponenten (zoals individuele of groepsessie met voedingsadvies, met of zonder additionele focus op fysieke activiteit) beschreven [120]. In 2/6 recente experimentele studies en cohortstudies werd een gunstige associatie gevonden tussen het volgen van een gezond voedingspatroon en een vermindering van voornamelijk zelfgerapporteerde angstklachten [29,122], maar 4/6 studies rapporteerden tegelijkertijd een gebrek aan dergelijke associaties [27,123-125]. Bovendien was ook bij deze studies sprake van veel heterogeniteit m.b.t. de beschreven interventiecomponenten. **Samenvattend, er is zeer zwak tot matig sterk bewijs dat er geen eenduidige associatie is tussen het volgen van een gezond voedingspatroon en angstklachten in de algemene populatie.**

Over de rol van een gezond voedingspatroon specifiek voor de periode rondom de zwangerschap was één review beschikbaar (Bijlage 3, Tabel 16), waarin slechts twee cross-sectionele studies werden beschreven [45]. Zowel in deze review als in drie recente cohortstudies werd geen eenduidig bewijs gevonden voor een associatie tussen gezonde voeding rondom de zwangerschap en zelfgerapporteerde angstklachten [126-128]. **Er zijn dus geen aanwijzingen voor een eenduidige associatie tussen het volgen van een gezond voedingspatroon en angstklachten rondom de zwangerschap, op basis van studies met een zwak onderzoeksdesign.**

Vier van in totaal acht experimentele studies (uit één review en één losse studie; Bijlage 3, Tabel 17) rapporteerden dat het volgen van een energiebeperkt dieet kan helpen bij het verminderen van zelfgerapporteerde angstklachten onder mensen met overgewicht [121,129]. In de overige vier studies werd geen effect gevonden van een energiebeperkt dieet, dus **er is matig sterk bewijs dat er geen eenduidige associatie is tussen het volgen van een energiebeperkt dieet en angstklachten bij mensen met overgewicht.**

Twee reviews (gebaseerd op in totaal zes cross-sectionele studies; Bijlage 3, Tabel 18) onderzochten de rol van de inname van groente en fruit. De meest recente review rapporteerde weliswaar een gunstige associatie, namelijk dat groente- en fruitinname angstklachten kunnen verminderen [66], maar deze associatie is vooralsnog enkel op cross-sectionele studies gebaseerd en werd in de tweede review niet gevonden [64]. **Er zijn dus geen aanwijzingen voor een eenduidige associatie tussen groente- en fruitinname en angstklachten, gebaseerd op studies met een zwak onderzoeksdesign in de algemene populatie.**

### 5.3.2 Vetzuren en angststoornissen

Drie reviews en vier recente losse studies onderzochten de rol van N-3 vetzuren bij het verminderen van angstklachten (Bijlage 3, Tabel 19). Door de grote diversiteit qua onderzoekspopulaties en de heterogeniteit m.b.t. vetzuuriname is het niet mogelijk de reviews en studies goed met elkaar te vergelijken. In het merendeel van de studies werd geen associatie gevonden tussen vetzuurtoeslag en angstklachten [130-133], maar mogelijk is er een gunstig effect bij mensen met een psychiatrische diagnose [134] en mensen die revalideren na een hartinfarct [94]. Ten slotte vond één studie onder zwangeren dat een lage vetzuuriname samenhang met meer zelfgerapporteerde angstklachten [126,134,94]. Er zijn dus geen aanwijzingen voor **een eenduidige associatie tussen de inname van N-3 vetzuren en angstklachten in de algemene populatie, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.**

### 5.3.3 Vitaminen en mineralen en angststoornissen

De associatie tussen de belangrijkste vitaminen en mineralen (B-vitaminen en vitamine D; zink en ijzer) en angststoornissen werd onderzocht in twee reviews [130,132]. Omdat deze reviews slechts weinig studies includeerden (respectievelijk twee en vier), die bovendien diverse vitaminen en mineralen onderzochten en/of combinaties van vitaminen en mineralen, is het niet mogelijk conclusies te trekken over de rol van individuele vitaminen en mineralen bij angststoornissen. Om deze redenen is geen uitgebreide samenvatting van de resultaten van de reviews opgenomen in deze kennissynthese.

#### Conclusies angststoornissen bij volwassenen

- Er is zeer zwak tot matig sterk bewijs dat er geen eenduidige associatie is tussen het volgen van een gezond voedingspatroon en angstklachten in de algemene populatie.
- Er zijn geen aanwijzingen voor een associatie tussen het volgen van een gezond voedingspatroon en angstklachten rondom de zwangerschap, op basis van studies met een zwak onderzoeksdesign.
- Er is matig sterk bewijs dat er geen eenduidige associatie is tussen het volgen van een energiebeperkt dieet en angstklachten bij mensen met overgewicht.
- Er zijn geen aanwijzingen voor een eenduidige associatie tussen groente- en fruitinname en angstklachten, gebaseerd op studies met een zwak onderzoeksdesign in de algemene populatie.
- Er zijn geen aanwijzingen voor een eenduidige associatie tussen de inname van N-3 vetzuren en angstklachten in de algemene populatie, op basis van studies met een zeer zwak onderzoeksdesign.

#### Aanbevelingen angststoornissen bij volwassenen

##### Onderzoek

- Er is meer onderzoek nodig naar de rol van voeding bij het ontwikkelen en behandelen van angststoornissen in de algemene populatie, hoog-risico groepen (bijv. patiënten met angstklachten, patiënten met comorbiditeit, zwangere vrouwen) en klinische populaties. Dit kan door:
  - onderzoek met *sterke designs* (prospectieve cohortstudies, experimenteel onderzoek, mechanistisch onderzoek) naar de relatie tussen voeding en angststoornissen, waarbij de *voedingscomponent* goed *geïsoleerd* kan worden;
  - goed opgezet onderzoek naar het effect van suppletie met N-3 vetzuren op angstklachten.

##### Praktijk

- Vanwege het beperkte bewijs voor een associatie tussen voeding en angststoornissen in deze levensfase worden geen praktijkaanbevelingen gedaan.

## 5.4 Voedingspatronen en nutriënten in relatie tot psychotische stoornissen

### 5.4.1 Voedingspatronen en psychotische stoornissen

Er is weinig onderzoek gedaan naar de relatie tussen voedingspatronen en psychotische stoornissen (Bijlage 3, Tabel 20). Enkel de invloed van een glutenvrij dieet voor mensen met schizofrenie is in het verleden onderzocht (meest recente studie dateert uit 1986). Een recente systematische review heeft het bewijsmateriaal hierover samengevat en geconcludeerd dat een glutenvrij dieet waarschijnlijk niet effectief is in het verbeteren van klachten voor mensen met schizofrenie [135]. Dit verklaart mogelijk waarom sinds 1986 geen verder onderzoek is verricht in dit veld.

Losse studies onderzochten de laatste jaren vooral via cross-sectionele of case-control studies (werden niet meegenomen in deze kennissynthese) de rol van voedingspatronen bij psychotische stoornissen. Slechts in twee recente studies werd een sterker onderzoeksdesign toegepast (Bijlage 3, Tabel 20), maar deze zijn moeilijk vergelijkbaar aangezien zeer verschillende doelgroepen en interventies werden onderzocht: terwijl in een experiment met diverse psychiatrische patiënten werd vastgesteld dat groepssessies over gezonde leefstijl (waaronder een gezond voedingspatroon) klachten konden verminderen [136], concludeerde men uit een cohortstudie dat een periode van vasten kon zorgen voor een toename van psychotische klachten [137]. **Er is nog onvoldoende bewijs om een conclusie te trekken over het effect van verschillende voedingspatronen bij psychotische stoornissen.**

### 5.4.2 Vetzuren en psychotische stoornissen

Vijf reviews en twee recente losse studies onderzochten de rol van N-3 vetzuren bij mensen met een psychotische stoornis (Bijlage 3, Tabel 21). Eén meta-analyse van cohortstudies door Hoen et al. beschrijft de mogelijke rol van vetzuren bij psychotische stoornissen door aan te tonen dat verschillende vetzuren (vooral DPA) minder in het bloed gemeten worden bij mensen met schizofrenie [138]. De overige vier reviews kijken specifiek naar de toegevoegde waarde van suppletie met vetzuren bij mensen met een psychotische stoornis. Enkel op basis van de review van Chia et al. kan geconcludeerd worden dat een duidelijke meerderheid van de studies een afname van symptomen vond [139]. De overige drie reviews en de twee losse studies toonden daarentegen een gebrek aan consistente resultaten aan [131,140-143]. Op basis hiervan kan dus geconcludeerd worden dat er **matig sterk tot sterk bewijs is dat er geen eenduidig effect is van vetzuursuppletie op een verbetering van psychotische klachten in een klinische populatie.**

### 5.4.3 Vitaminen en mineralen en psychotische stoornissen

De associatie tussen de belangrijkste vitaminen (B-vitaminen en vitamine D) en psychotische stoornissen werd onderzocht in vijf reviews die gepubliceerd werden in de afgelopen vijf jaar [139,144-147]. Omdat deze reviews veelal studies includeerden die diverse vitaminen onderzochten en/of combinaties van vitaminen, is het niet mogelijk conclusies te trekken over de rol van individuele vitaminen bij psychotische stoornissen. Bovendien werd in de reviews naar verschillende uitkomstmaten gekeken (bijv. diagnose schizofrenie, psychotische klachten) waardoor de reviews niet met elkaar te vergelijken zijn. Om deze redenen is geen uitgebreide samenvatting van de resultaten van de reviews opgenomen in deze kennissynthese.

De associatie tussen mineralen en psychotische stoornissen werd slechts onderzocht in één recente review, waarin naar de rol van zink werd gekeken [148]. Gezien de beperkte hoeveelheid wetenschappelijk bewijs is geen uitgebreide samenvatting van de resultaten van deze review opgenomen in deze kennissynthese.



**Conclusies psychotische stoornissen bij volwassenen**

- Er is nog onvoldoende bewijs om een conclusie te trekken over het effect van verschillende voedingspatronen bij psychotische stoornissen.
- Er is matig sterk tot sterk bewijs dat er geen eenduidig effect is van vetzuursuppletie op een verbetering van psychotische klachten in een klinische populatie.

**Aanbevelingen psychotische stoornissen bij volwassenen****Onderzoek**

- Er is meer onderzoek nodig naar de rol van voeding bij het ontwikkelen en behandelen van psychotische stoornissen. Dit kan door:
  - *aan te sluiten bij lopende/andere onderzoeken* in psychiatrische populaties en hierin voedingspatronen secundair te analyseren.

**Praktijk**

- Vanwege het beperkte bewijs voor een associatie tussen voeding en psychotische stoornissen in deze levensfase worden geen praktijkaanbevelingen gedaan.

## 5.5 Algemene reflectie

In dit onderdeel van de kennissynthese werd de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen onder volwassenen bestudeerd. Er werd specifiek gekeken naar de associatie tussen voedingspatronen en nutriënten (vooral vetzuren; in mindere mate vitaminen en mineralen) enerzijds en de psychische aandoeningen depressieve stoornissen, angststoornissen en psychotische stoornissen anderzijds. Gezien de grote hoeveelheid wetenschappelijk bewijs hierover onder volwassenen, lag de focus vooral op studies met een sterker onderzoeksdesign.

Uit de resultaten van dit hoofdstuk komt duidelijk naar voren dat voor volwassenen veruit het meeste wetenschappelijke bewijs beschikbaar is over voeding in relatie tot depressieve stoornissen, waarbij opvalt dat er voor volwassenen vaker bewijs beschikbaar is van een hoog niveau ten opzichte van onderzoek naar de andere levensfasen. Het onderzoek naar de rol van voeding bij angststoornissen en psychotische stoornissen onder volwassenen is echter nog onderbelicht. De resultaten van onze kennissynthese m.b.t. depressieve stoornissen laten in het algemeen zien dat verschillende aspecten omtrent 'gezonde voeding', zoals het volgen van een gezond voedingspatroon, een hoge groente- en fruitinname, of het volgen van een voedingspatroon met een lage inflammatoire index, geassocieerd zijn met een kleinere kans op depressieve klachten en soms op een depressieve stoornis. Een gezond voedingspatroon lijkt dus een preventief of beschermend effect te kunnen hebben op het ontwikkelen van een depressieve stoornis of depressieve klachten. Hierbij gaat het veelal om observationeel onderzoek onder de algemene populatie (mix van mensen met én mensen zonder depressieve klachten) of onder gezonde populaties (mensen zonder depressieve klachten). Ook moet hierbij rekening worden gehouden met het feit dat bij de betreffende meta-analyses niet systematisch gekeken is naar de heterogeniteit tussen de studies. Dit heeft echter geen gevolgen voor de getrokken conclusies, aangezien de conclusies niet alleen op de meta-analyses maar ook op de systematische reviews zijn gebaseerd (zoals een conclusie met 'sterk tot zeer sterk bewijs'). Het lijkt dus geen kwaad te kunnen om een gezond voedingspatroon extra onder de aandacht te brengen en te adviseren onder de algemene populatie, omdat het mogelijk depressieve stoornissen of depressieve klachten kan voorkomen en gunstige effecten heeft voor andere domeinen van gezondheid.

Onderzoek naar de rol van voeding in de transitie van depressieve klachten naar een depressieve stoornis en in de behandeling van een depressieve stoornis is in opkomst, maar is echter nog schaars. Om meer inzicht te krijgen in de rol van een gezond voedingspatroon bij depressieve stoornissen is goed opgezet experimenteel onderzoek nodig. Zulk onderzoek kan mogelijk antwoord geven op vragen als: is er een causaal verband tussen het volgen van een gezond voedingspatroon en depressieve

stoornissen, en welke mechanismen spelen hierbij een rol? Het is nog te vroeg om dit soort vragen te beantwoorden, omdat het complex en duur is om onderzoek op te zetten waarin de voedingscomponent voldoende goed geïsoleerd kan worden om uitspraken te doen over causaliteit en mogelijke werkingsmechanismen.

Het onderzoek naar vetzuren richt zich juist sterk op klinische populaties, en het effect van vetzuursuppletie lijkt juist het meest zichtbaar bij mensen met een klinische diagnose. Dit onderzoek richtte zich echter voornamelijk op de rol van individuele nutriënten in plaats van volledige voedingspatronen. Op basis van de resultaten kan worden geconcludeerd dat er bewijs is dat suppletie met omega-3 vetzuren (en in mindere mate vitamine D, zink en ijzer) effectief kan zijn bij de behandeling van depressieve stoornissen onder volwassenen. Op basis van de huidige wetenschappelijke kennis lijkt omega-3 vetzuursuppletie toepasbaar te zijn in de behandeling van een depressieve stoornis. Daarbij zou suppletie als aanvulling op een behandeling met antidepressiva en met EPA-dominante samenstellingen het meest effectief zijn. Er zijn echter ook aanwijzingen dat omega-3 suppletie effectief kan zijn als monotherapie. Dit zou een oplossing kunnen zijn voor mensen die liever niet willen beginnen aan antidepressiva, of die daar onvoldoende op reageren. Om nog meer inzicht te krijgen in voor wie, onder welke omstandigheden en in welke dosering omega-3 vetzuursuppletie het meest effectief is, is verder onderzoek nodig.

In tegenstelling tot de duidelijke conclusies en aanbevelingen over de relatie tussen voeding en depressieve stoornissen, is de hoeveelheid wetenschappelijk bewijs beperkt als we kijken naar de relatie tussen voeding en angst- of psychotische stoornissen. Als we kijken naar de studies die wél gevonden zijn dan zien we dat er in relatie tot zowel angst- als psychotische stoornissen duidelijk minder studies zijn gedaan naar voedingspatronen, in vergelijking met depressieve stoornissen. Over de rol van omega-3 vetzuursuppletie is weliswaar meer bekend in relatie tot angst- en psychotische stoornissen, maar vooralsnog is hier de conclusie dat geen consistent effect is aangetoond op een vermindering van angst- of psychotische klachten. In het algemeen is er dus meer onderzoek nodig m.b.t. de rol van voeding bij angst- en psychotische stoornissen; hierbij geldt dezelfde uitdaging als bij onderzoek naar depressieve stoornissen, namelijk dat het zeer complex is om de voedingscomponent in (experimenteel) onderzoek voldoende goed te isoleren om uitspraken te doen over causaliteit en mogelijke werkingsmechanismen. Bovendien kan het een extra uitdaging vormen om onderzoek te doen bij mensen met een psychotische stoornis; mogelijk is het daarom bij deze doelgroep haalbaarder om vooral in te zetten op het aansluiten bij lopende onderzoeken bij psychiatrische patiënten. Binnen dergelijk onderzoek kan mogelijk additioneel naar de voeding (en mogelijk de verandering van het voedingspatroon) van patiënten gekeken worden om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen voeding en psychotische stoornissen.

## Referenties

1. Molendijk, M., et al., Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord*, 2018. 226: p. 346-354.
2. Li, Y., et al., Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 2017. 253: p. 373-382.
3. Wu, P.Y., M.Y. Lin, and P.S. Tsai, Alternate healthy eating index and risk of depression: A meta-analysis and systematic review. *Nutritional neuroscience*, 2018: p. 1-9.
4. Lai, J.S., et al., A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *The American journal of clinical nutrition*, 2014. 99(1): p. 181-197.
5. Psaltopoulou, T., et al., Mediterranean Diet, Stroke, Cognitive Impairment, and Depression: A Meta-Analysis. *Annals of Neurology*, 2013. 74(4): p. 580-591.
6. Quirk, S.E., et al., The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: a systematic review. *BMC psychiatry*, 2013. 13: p. 175.
7. Carlos, S., et al., Mediterranean diet and health outcomes in the SUN cohort. *Nutrients*, 2018. 10 (4).
8. Rahe, C., M. Unrath, and K. Berger, Dietary patterns and the risk of depression in adults: a systematic review of observational studies. *European journal of nutrition*, 2014. 53(4): p. 997-1013.
9. Ng, T.P., et al., Multi-Domains Lifestyle Interventions Reduces Depressive Symptoms among Frail and Pre-Frail Older Persons: Randomized Controlled Trial. *The journal of nutrition, health & aging*, 2017. 21(8): p. 918-926.
10. Stahl, S.T., et al., Coaching in healthy dietary practices in at-risk older adults: a case of indicated depression prevention. *The American journal of psychiatry*, 2014. 171(5): p. 499-505.

11. Miki, T., et al., Longitudinal adherence to a dietary pattern and risk of depressive symptoms: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition*, 2018. 48: p. 48-54.
12. Fresan, U., et al., Does the MIND diet decrease depression risk? A comparison with Mediterranean diet in the SUN cohort. *European journal of nutrition*, 2018. E-pub.
13. Adjibade, M., et al., Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *European journal of nutrition*, 2018. 57(3): p. 1225-1235.
14. Adjibade, M., et al., Prospective association between adherence to dietary recommendations and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Sante cohort. *The British journal of nutrition*, 2018: p. 1-11.
15. Adjibade, M., et al., Prospective association between combined healthy lifestyles and risk of depressive symptoms in the French NutriNet-Sante cohort. *Journal of affective disorders*, 2018. 238: p. 554-562.
16. Perez-Cornago, A., et al., Relationship between adherence to Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet indices and incidence of depression during up to 8 years of follow-up. *Public health nutrition*, 2017. 20(13): p. 2383-2392.
17. Lai, J.S., et al., Prospective study on the association between diet quality and depression in mid-aged women over 9 years. *European journal of nutrition*, 2017. 56(1): p. 273-281.
18. Huang, C., et al., Independent and combined relationship of habitual unhealthy eating behaviors with depressive symptoms: A prospective study. *Journal of epidemiology*, 2017. 27(1): p. 42-47.
19. Sanchez-Villegas, A., et al., The Association Between the Mediterranean Lifestyle and Depression. *Clinical Psychological Science*, 2016. 4(6): p. 1085-1093.
20. Collin, C., et al., Adherence to dietary guidelines as a protective factor against chronic or recurrent depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *Preventive medicine*, 2016. 91: p. 335-343.
21. Ruusunen, A., et al., Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. *Journal of affective disorders*, 2014. 159: p. 1-6.
22. Nanri, A., Nutritional epidemiology of type 2 diabetes and depressive symptoms. *Journal of epidemiology*, 2013. 23(4): p. 243-250.
23. Northstone, K., C. Joinson, and P. Emmett, Dietary patterns and depressive symptoms in a UK cohort of men and women: a longitudinal study. *Public health nutrition*, 2018. 21(5): p. 831-837.
24. Tsai, H.J., Dietary patterns and depressive symptoms in a Taiwanese population aged 53 years and over: Results from the Taiwan Longitudinal Study of Aging. *Geriatrics & gerontology international*, 2016. 16(12): p. 1289-1295.
25. Parletta, N., et al., A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutritional neuroscience*, 2017: p. 1-14.
26. Jacka, F.N., et al., A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC medicine*, 2017. 15(1): p. 23.
27. Forsyth, A., F.P. Deane, and P. Williams, A lifestyle intervention for primary care patients with depression and anxiety: A randomised controlled trial. *Psychiatry research*, 2015. 230(2): p. 537-544.
28. Ibarra, O., et al., The Mediterranean diet and micronutrient levels in depressive patients. *Nutricion hospitalaria*, 2014. 31(3): p. 1171-1175.
29. Null, G. and L. Pennesi, Diet and lifestyle intervention on chronic moderate to severe depression and anxiety and other chronic conditions. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 2017. 29: p. 189-193.
30. Serrano Ripoll, M.J., et al., Lifestyle change recommendations in major depression: Do they work? *Journal of Affective Disorders*, 2015. 183: p. 221-228.
31. Peters, S.L., et al., Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity - an exploratory clinical study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2014. 39(10): p. 1104-1112.
32. Garcia-Toro, M., et al., Obesity, metabolic syndrome and Mediterranean diet: Impact on depression outcome. *Journal of affective disorders*, 2016. 194: p. 105-108.
33. Brinkworth, G.D., et al., Long-term effects of very low-carbohydrate and high-carbohydrate weight-loss diets on psychological health in obese adults with type 2 diabetes: randomized controlled trial. *Journal of internal medicine*, 2016. 280(4): p. 388-397.
34. Agarwal, U., et al., A multicenter randomized controlled trial of a nutrition intervention program in a multiethnic adult population in the corporate setting reduces depression and anxiety and improves quality of life: the GEICO study. *American journal of health promotion : AJHP*, 2015. 29(4): p. 245-254.
35. Steinberg, D.M., et al., The Effect of a 'Maintain, Don't Gain' Approach to Weight Management on Depression Among Black Women: Results From a Randomized Controlled Trial. *American Journal of Public Health*, 2014. 104(9): p. 1766-1773.
36. Saxton, J.M., et al., Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating intervention on indices of psychological health status, hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and immune function after early-stage breast cancer: a randomised controlled trial. *Breast cancer research : BCR*, 2014. 16(2): p. R39.
37. Perez-Cornago, A., et al., Longitudinal relationship of diet and oxidative stress with depressive symptoms in patients with metabolic syndrome after following a weight loss treatment: the RESMENA project. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 2014. 33(6): p. 1061-1067.
38. Sanchez-Villegas, A., et al., Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC medicine*, 2013. 11: p. 208.

39. Petasne Nijamkin, M., et al., Comprehensive behavioral-motivational nutrition education improves depressive symptoms following bariatric surgery: a randomized, controlled trial of obese Hispanic Americans. *Journal of nutrition education and behavior*, 2013. 45(6): p. 620-626.
40. Busch, A.M., et al., Reliable change in depression during behavioral weight loss treatment among women with major depression. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 2013. 21(3): p. E211-218.
41. Sylvia, L.G., et al., Nutrition, exercise, and wellness treatment in bipolar disorder: Proof of concept for a consolidated intervention. *International Journal of Bipolar Disorders*, 2013. 1(1): p. 1-7.
42. Napoli, N., et al., Effect of weight loss, exercise, or both on cognition and quality of life in obese older adults. *The American journal of clinical nutrition*, 2014. 100(1): p. 189-198.
43. Garcia-Toro, M., et al., Metabolic syndrome improvement in depression six months after prescribing simple hygienic-dietary recommendations. *BMC research notes*, 2014. 7: p. 339.
44. Li, C., et al., Metabolic and psychological response to 7-day fasting in obese patients with and without metabolic syndrome. *Forschende Komplementarmedizin (2006)*, 2013. 20(6): p. 413-420.
45. Baskin, R., et al., The association between diet quality and mental health during the perinatal period. A systematic review. *Appetite*, 2015. 91: p. 41-47.
46. Sparling, T.M., et al., The role of diet and nutritional supplementation in perinatal depression: a systematic review. *Maternal and Child Nutrition*, 2017. 13(1).
47. Teo, C., et al., Prospective Associations of Maternal Dietary Patterns and Postpartum Mental Health in a Multi-Ethnic Asian Cohort: The Growing up in Singapore towards Healthy Outcomes (GUSTO) Study. *Nutrients*, 2018. 10(3).
48. Nathanson, R., et al., Antenatal diet and postpartum depressive symptoms: A prospective study. *Midwifery*, 2018. 62: p. 69-76.
49. Baskin, R., et al., Antenatal dietary patterns and depressive symptoms during pregnancy and early post-partum. *Maternal & child nutrition*, 2017. 13(1).
50. Dodd, J.M., et al., The effect of antenatal dietary and lifestyle advice for women who are overweight or obese on emotional well-being: the LIMIT randomized trial. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2016. 95(3): p. 309-318.
51. Saeed, A., et al., Effect of antenatal depression on maternal dietary intake and neonatal outcome: a prospective cohort. *Nutrition journal*, 2016. 15(1): p. 64.
52. Rahimlou, M., et al., Association between dietary glycemic index and glycemic load with depression: a systematic review. *European Journal of Nutrition*, 2018: p. 1-8.
53. Brey Meyer, K.L., et al., Subjective mood and energy levels of healthy weight and overweight/obese healthy adults on high-and low-glycemic load experimental diets. *Appetite*, 2016. 107: p. 253-259.
54. Sanchez-Villegas, A., et al., Added sugars and sugar-sweetened beverage consumption, dietary carbohydrate index and depression risk in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *British Journal of Nutrition*, 2017: p. 1-11.
55. Gougeon, L., et al., A prospective evaluation of the depression-nutrient intake reverse causality hypothesis in a cohort of community-dwelling older Canadians. *The British journal of nutrition*, 2017. 117(7): p. 1032-1041.
56. Sainsbury, K. and M.M. Marques, The relationship between gluten free diet adherence and depressive symptoms in adults with coeliac disease: A systematic review with meta-analysis. *Appetite*, 2018. 120: p. 578-588.
57. Shivappa, N., et al., The relationship between the dietary inflammatory index (DII®) and incident depressive symptoms: A longitudinal cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 2018. 235: p. 39-44.
58. Shivappa, N., et al., Association between inflammatory potential of diet and risk of depression in middle-aged women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *The British journal of nutrition*, 2016. 116(6): p. 1077-1086.
59. Lucas, M., et al., Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women. *Brain, behavior, and immunity*, 2014. 36: p. 46-53.
60. Vermeulen, E., et al., Inflammatory dietary patterns and depressive symptoms in Italian older adults. *Brain, behavior, and immunity*, 2018. 67: p. 290-298.
61. Nugraha, B., et al., Effect of Ramadan fasting on fatigue, mood, sleepiness, and health-related quality of life of healthy young men in summer time in Germany: A prospective controlled study. *Appetite*, 2017. 111: p. 38-45.
62. Martin, C.K., et al., Effect of Calorie Restriction on Mood, Quality of Life, Sleep, and Sexual Function in Healthy Non-obese Adults: The CALERIE 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*, 2016. 176(6): p. 743-752.
63. Hussin, N.M., et al., Efficacy of fasting and calorie restriction (FCR) on mood and depression among ageing men. *The journal of nutrition, health & aging*, 2013. 17(8): p. 674-680.
64. Rooney, C., M.C. McKinley, and J.V. Woodside, The potential role of fruit and vegetables in aspects of psychological well-being: a review of the literature and future directions. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2013. 72(4): p. 420-432.
65. Liu, X.Q., et al., Fruit and vegetable consumption and the risk of depression: A meta-analysis. *Nutrition*, 2016. 32(3): p. 296-302.
66. Saghafian, F., et al., Fruit and vegetable consumption and risk of depression: accumulative evidence from an updated systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *British Journal of Nutrition*, 2018. 119(10): p. 1087-1101.
67. Ribeiro, S.M.L., et al., Fruit and vegetable intake, physical activity, and depressive symptoms in the African American Health (AAH) study. *Journal of affective disorders*, 2017. 220: p. 31-37.

68. Chi, S.H., J.Y. Wang, and A.C. Tsai, Combined association of leisure-time physical activity and fruit and vegetable consumption with depressive symptoms in older Taiwanese: Results of a national cohort study. *Geriatrics & gerontology international*, 2016. 16(2): p. 244-251.
69. Sanhueza, C., L. Ryan, and D.R. Foxcroft, Diet and the risk of unipolar depression in adults: systematic review of cohort studies. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*, 2013. 26(1): p. 56-70.
70. Giles, G.E., C.R. Mahoney, and R.B. Kanarek, Omega-3 fatty acids influence mood in healthy and depressed individuals. *Nutrition reviews*, 2013. 71(11): p. 727-741.
71. Grosso, G., et al., Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord*, 2016. 205: p. 269-281.
72. Lai, J.S., et al., Inflammation mediates the association between fatty acid intake and depression in older men and women. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 2016. 36(3): p. 234-245.
73. Matsuoka, Y.J., et al., Dietary fish, n-3 polyunsaturated fatty acid consumption, and depression risk in Japan: a population-based prospective cohort study. *Translational psychiatry*, 2017. 7(9): p. e1242.
74. Persons, J.E., et al., Omega-3 fatty acid biomarkers and subsequent depressive symptoms. *International journal of geriatric psychiatry*, 2014. 29(7): p. 747-757.
75. Colangelo, L.A., et al., Do sex hormones or hormone therapy modify the relation of n-3 fatty acids with incident depressive symptoms in postmenopausal women? The MESA Study. *Psychoneuroendocrinology*, 2017. 75: p. 26-35.
76. Schefft, C., et al., Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 2017. 27(11): p. 1090-1109.
77. Appleton, K.M., et al., Omega-3 fatty acids for depression in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(11): p. Cd004692.
78. Sarris, J., et al., Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Am J Psychiatry*, 2016. 173(6): p. 575-87.
79. Mocking, R.J., et al., Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Translational psychiatry*, 2016. 6: p. e756.
80. Yang, J.R., et al., Combined application of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on depression in women: a meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2015. 11: p. 2055-2061.
81. Ciappolino, V., et al., The role of n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3PUFAs) in affective disorders. *Journal of affective disorders*, 2017. 224: p. 32-47.
82. Ciappolino, V., et al., N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Menopausal Transition: A Systematic Review of Depressive and Cognitive Disorders with Accompanying Vasomotor Symptoms. *International journal of molecular sciences*, 2018. 19(7).
83. Carney, R.M., et al., Baseline blood levels of omega-3 and depression remission: a secondary analysis of data from a placebo-controlled trial of omega-3 supplements. *The Journal of clinical psychiatry*, 2016. 77(2): p. e138-143.
84. Keshavarz, S.A., et al., Omega-3 supplementation effects on body weight and depression among dieter women with co-morbidity of depression and obesity compared with the placebo: A randomized clinical trial. *Clinical nutrition ESPEN*, 2018. 25: p. 37-43.
85. Khajehnasiri, F., et al., Effect of omega-3 and ascorbic acid on inflammation markers in depressed shift workers in Shahid Tondgoyan Oil Refinery, Iran: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2013. 53(1): p. 36-40.
86. Ravi, S., et al., Effect of Omega-3 Fatty Acids on Depressive Symptoms in HIV-Positive Individuals: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Annals of pharmacotherapy*, 2016. 50(10): p. 797-807.
87. Safa, M., et al., Clinical trial in the treatment of 80 Iranian patients with major depression disorder by the combination of omega 3 fatty acid and a selective serotonin reuptake inhibitor. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2013. 3(4): p. 186-190.
88. Rapaport, M.H., et al., Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Molecular psychiatry*, 2016. 21(1): p. 71-79.
89. Duffy, S.L., et al., The effect of 12-wk omega-3 fatty acid supplementation on in vivo thalamus glutathione concentration in patients "at risk" for major depression. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 2015. 31(10): p. 1247-1254.
90. Grosso, G., et al., Role of Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Depressive Disorders: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Plos One*, 2014. 9(5).
91. Bae, J.H. and G. Kim, Systematic review and meta-analysis of omega-3-fatty acids in elderly patients with depression. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 2018. 50: p. 1-9.
92. Hallahan, B., et al., Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *British Journal of Psychiatry*, 2016. 209(3): p. 192-201.
93. Watanabe, N., et al., Omega-3 fatty acids for a better mental state in working populations - Happy Nurse Project: A 52-week randomized controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, 2018. 102: p. 72-80.
94. Haberka, M., et al., Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on depressive symptoms, anxiety and emotional state in patients with acute myocardial infarction. *Pharmacological reports : PR*, 2013. 65(1): p. 59-68.
95. Mazaherioun, M., et al., Long Chain n-3 Fatty Acids Improve Depression Syndrome in Type 2 Diabetes Mellitus. *Iranian Journal of Public Health*, 2018. 47(4): p. 575-583.
96. Sohrabi, N., et al., Evaluation of the effect of omega-3 fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome: "a pilot trial". *Complementary therapies in medicine*, 2013. 21(3): p. 141-146.

97. Mazereeuw, G., et al., Omega-3 Fatty Acids, Depressive Symptoms, and Cognitive Performance in Patients With Coronary Artery Disease: Analyses From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2016. 36(5): p. 436-444.
98. Mazereeuw, G., et al., Oxidative stress predicts depressive symptom changes with omega-3 fatty acid treatment in coronary artery disease patients. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2017. 60: p. 136-141.
99. Song, L., et al., Association between eicosapentaenoic acid (EPA) medication intake and new onset of depression among Japanese patients with hyperlipidemia: A 3-year follow-up study. *Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism*, 2017. 9: p. 12-16.
100. Hsu, M.C., C.Y. Tung, and H.E. Chen, Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in prevention and treatment of maternal depression: Putative mechanism and recommendation. *Journal of affective disorders*, 2018. 238: p. 47-61.
101. Kobayashi, M., et al., Dietary n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Late Pregnancy and Postpartum Depressive Symptom among Japanese Women. *Frontiers in psychiatry*, 2017. 8: p. 241.
102. Hamazaki, K., et al., Dietary intake of fish and n-3 polyunsaturated fatty acids and risks of perinatal depression: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Journal of psychiatric research*, 2018. 98: p. 9-16.
103. Wei-Hong, L., et al., Omega-3 Fatty acids as Monotherapy in Treating Depression in Pregnant Women: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 2017. 16(4): p. 1593-1599.
104. Kaviani, M., et al., The Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Maternal Depression during Pregnancy: A Double Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *International journal of community based nursing and midwifery*, 2014. 2(3): p. 142-147.
105. Judge, M.P., et al., Pilot trial evaluating maternal docosahexaenoic acid consumption during pregnancy: Decreased postpartum depressive symptomatology. *International Journal of Nursing Sciences*, 2014. 1(4): p. 339-345.
106. Mohammad-Alizadeh, S., et al., Fish-oil supplementation and maternal mental health: A triple-blind, randomized controlled trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2017. 19 (1) (e36237).
107. Vaz, J.D.S., et al., Omega-3 supplementation from pregnancy to postpartum to prevent depressive symptoms: a randomized placebo-controlled trial. *BMC pregnancy and childbirth*, 2017. 17(1): p. 180.
108. Stewart, R.C., et al., The impact of maternal diet fortification with lipid-based nutrient supplements on postpartum depression in rural Malawi: a randomised-controlled trial. *Maternal & child nutrition*, 2017. 13(2).
109. Wong, S.K., K.Y. Chin, and S. Ima-Nirwana, Vitamin D and Depression: The Evidence from an Indirect Clue to Treatment Strategy. *Current drug targets*, 2018. 19(8): p. 888-897.
110. Aghajafari, F., et al., Vitamin D Deficiency and Antenatal and Postpartum Depression: A Systematic Review. *Nutrients*, 2018. 10(4).
111. Petridou, E.T., et al., Folate and B12 serum levels in association with depression in the aged: a systematic review and meta-analysis. *Aging & mental health*, 2016. 20(9): p. 965-973.
112. Almeida, O.P., A.H. Ford, and L. Flicker, Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *International psychogeriatrics*, 2015. 27(5): p. 727-737.
113. Spedding, S., Vitamin D and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws. *Nutrients*, 2014. 6(4): p. 1501-1518.
114. Shaffer, J.A., et al., Vitamin D Supplementation for Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosomatic Medicine*, 2014. 76(3): p. 190-196.
115. Bender, A., K.E. Hagan, and N. Kingston, The association of folate and depression: A meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 2017. 95: p. 9-18.
116. Lomagno, K.A., et al., Increasing iron and zinc in pre-menopausal women and its effects on mood and cognition: a systematic review. *Nutrients*, 2014. 6(11): p. 5117-5141.
117. Wassef, A., Q.D. Nguyen, and M. St-Andre, Anaemia and depletion of iron stores as risk factors for postpartum depression: a literature review. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*, 2018: p. 1-10.
118. Li, Z., et al., Dietary zinc and iron intake and risk of depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res*, 2017. 251: p. 41-47.
119. van den Berk-Clark, C., et al., Association Between Posttraumatic Stress Disorder and Lack of Exercise, Poor Diet, Obesity, and Co-Occurring Smoking: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Health Psychology*, 2018. 37(5): p. 407-416.
120. Opie, R.S., et al., The impact of whole-of-diet interventions on depression and anxiety: a systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutrition*, 2015. 18(11): p. 2074-2093.
121. Eyres, S.L., et al., Does diet-induced weight change affect anxiety in overweight and obese adults? *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 2014. 30(1): p. 10-15.
122. Sepehrirad, M., H.R. Bahrami Taghanaki, and M.R. Noras, Effectiveness of nutritional and cognitive-behavioral training in anxiety, anger premenstrual syndrome. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 2018. 20(1): p. 20-26.
123. Gavrieli, A., et al., Early life adversity and/or posttraumatic stress disorder severity are associated with poor diet quality, including consumption of trans fatty acids, and fewer hours of resting or sleeping in a US middle-aged population: A cross-sectional and prospective study. *Metabolism: clinical and experimental*, 2015. 64(11): p. 1597-1610.
124. Kessler, C.S., et al., A nonrandomized controlled clinical pilot trial on 8 wk of intermittent fasting (24 h/wk). *Nutrition*, 2018. 46: p. 143-152.e142.
125. Walsh, J.L., T.E. Senn, and M.P. Carey, Longitudinal associations between health behaviors and mental health in low-income adults. *Translational behavioral medicine*, 2013. 3(1): p. 104-113.

126. Vaz Jdos, S., et al., Dietary patterns, n-3 fatty acids intake from seafood and high levels of anxiety symptoms during pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *PloS one*, 2013. 8(7): p. e67671.
127. Jans, G., et al., Depression and Anxiety: Lack of Associations with an Inadequate Diet in a Sample of Pregnant Women with a History of Bariatric Surgery-a Multicenter Prospective Controlled Cohort Study. *Obesity surgery*, 2018. 28(6): p. 1629-1635.
128. Vilela, A.A., et al., Association of Prepregnancy Dietary Patterns and Anxiety Symptoms from Midpregnancy to Early Postpartum in a Prospective Cohort of Brazilian Women. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2015. 115(10): p. 1626-1635.
129. Perez-Cornago, A., et al., Effect of dietary restriction on peripheral monoamines and anxiety symptoms in obese subjects with metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 2014. 47: p. 98-106.
130. McCabe, D., et al., The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. *JBI database of systematic reviews and implementation reports*, 2017. 15(2): p. 402-453.
131. Ross, B.M., J. Seguin, and L.E. Sieswerda, Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids in health and disease*, 2007. 6: p. 21.
132. Trujillo, J., et al., A systematic review of the associations between maternal nutritional biomarkers and depression and/or anxiety during pregnancy and postpartum. *Journal of Affective Disorders*, 2018. 232: p. 185-203.
133. Matsuoka, Y., et al., Docosahexaenoic acid for selective prevention of posttraumatic stress disorder among severely injured patients: a randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 2015. 76(8): p. e1015-1022.
134. Hansen, A.L., et al., Reduced anxiety in forensic inpatients after a long-term intervention with Atlantic salmon. *Nutrients*, 2014. 6(12): p. 5405-5418.
135. Brietzke, E., et al., Gluten related illnesses and severe mental disorders: a comprehensive review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2018. 84: p. 368-375.
136. Bersani, F.S., et al., Psychoeducational intervention focused on healthy living improves psychopathological severity and lifestyle quality in psychiatric patients: preliminary findings from a controlled study. *Journal of mental health (Abingdon, England)*, 2017. 26(3): p. 271-275.
137. Fawzi, M.H., et al., Effect of Ramadan fasting on anthropometric, metabolic, inflammatory and psychopathology status of Egyptian male patients with schizophrenia. *Psychiatry research*, 2015. 225(3): p. 501-508.
138. Hoen, W.P., et al., Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 2013. 207(1-2): p. 1-12.
139. Chia, S.C., et al., Fatty acid and vitamin interventions in adults with schizophrenia: a systematic review of the current evidence. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 2015. 122(12): p. 1721-1732.
140. Akter, K., et al., A review of the possible role of the essential fatty acids and fish oils in the aetiology, prevention or pharmacotherapy of schizophrenia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2012. 37(2): p. 132-139.
141. Fusar-Poli, P. and G. Berger, Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2012. 32(2): p. 179-185.
142. Emsley, R., et al., A randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids plus an antioxidant for relapse prevention after antipsychotic discontinuation in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, 2014. 158(1-3): p. 230-235.
143. Jamilian, H., H. Solhi, and M. Jamilian, Randomized, placebo-controlled clinical trial of omega-3 as supplemental treatment in schizophrenia. *Global journal of health science*, 2014. 6(7 Spec No): p. 103-108.
144. Brown, H.E. and J.L. Roffman, Vitamin Supplementation in the Treatment of Schizophrenia. *Cns Drugs*, 2014. 28(7): p. 611-622.
145. Wang, D., J.X. Zhai, and D.W. Liu, Serum folate levels in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*, 2016. 235: p. 83-9.
146. Sakuma, K., et al., Folic acid/methylfolate for the treatment of psychopathology in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology*, 2018: p. 1-12.
147. Adamson, J., et al., Correlates of vitamin D in psychotic disorders: A comprehensive systematic review. *Psychiatry Research*, 2017. 249: p. 78-85.
148. Petrilli, M.A., et al., The Emerging Role for Zinc in Depression and Psychosis. *Frontiers in Pharmacology*, 2017. 8.





6

**Voedingsadvies  
in Nederlandse  
zorgstandaarden  
en richtlijnen voor  
de behandeling  
van psychische  
aandoeningen**



## 6.1 Inleiding

Met deze kennissynthese beogen wij meer dan alleen een inventarisatie van het wetenschappelijke bewijs voor de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen. Wij geven ook inzicht in de toepassing van voeding/voedingsadviezen in de huidige zorgpraktijk.

Centraal in dit hoofdstuk staat de vraag of en welke voedingsadviezen zijn opgenomen in zorgstandaarden en richtlijnen voor preventie en behandeling van de psychische aandoeningen die geselecteerd zijn voor deze kennissynthese. Dit komt overeen met doel 2 van deze kennissynthese, zoals geformuleerd in Hoofdstuk 1: *"In kaart brengen of Nederlandse zorgstandaarden en richtlijnen voor preventie en behandeling van de geselecteerde psychische aandoeningen voedingsadviezen bevatten."*

Om deze vraag te beantwoorden is eerst een inventarisatie gemaakt van erkende zorgstandaarden en richtlijnen voor ADHD, ASS, depressieve stoornissen, bipolaire stoornissen, angststoornissen en psychotische stoornissen. Vervolgens is een inhoudsanalyse uitgevoerd op de geselecteerde zorgstandaarden en richtlijnen.

Hoewel wij in deze kennissynthese drie verschillende levensfasen behandelen – prenataal en kinderteeltijd, adolescentie (12-25 jaar) en volwassenheid (>25 jaar) – kon dit onderscheid in dit hoofdstuk niet worden gemaakt. In de zorgstandaarden en richtlijnen wordt de levensfase adolescentie namelijk niet specifiek onderscheiden. Adolescenten vallen deels onder kinderen/jeugdigen en deels onder volwassenen. In dit hoofdstuk onderscheiden wij daarom twee levensfasen: kinderen/jeugdigen en volwassenen.

Dit hoofdstuk begint met een beschrijving van de methoden die wij hebben gebruikt voor de inventarisatie en inhoudsanalyse. Daarna presenteren wij per levensfase de resultaten van de inhoudsanalyse. Tot slot volgt een korte samenvatting en reflectie op de bevindingen.

## 6.2 Methoden

### 6.2.1 Selectie van zorgstandaarden en richtlijnen

De selectie van zorgstandaarden en richtlijnen is beperkt tot Nederlandse standaarden en richtlijnen die beschikbaar zijn voor de 1e lijn, voor de basis- en de gespecialiseerde geestelijke gezondheidszorg (GGZ) en voor medisch specialisten. Beschikbare zorgstandaarden in deze domeinen zijn GGZ- en Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)-standaarden. Beschikbare richtlijnen zijn GGZ- en Jeugd Gezondheidszorg (JGZ)-richtlijnen en richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). De volgende websites zijn bezocht om relevante zorgstandaarden en richtlijnen te selecteren: <https://www.ggzstandaarden.nl/>; <https://www.nhg.org/nhg-standaarden>; <https://www.ggzrichtlijnen.nl/>; <https://www.ncj.nl/richtlijnen/>; <https://richtlijnendatabase.nl/nvvp>. Binnen ieder domein is gezocht naar zorgstandaarden en richtlijnen voor ADHD, ASS, depressieve stoornissen, bipolaire stoornissen, angststoornissen en psychotische stoornissen bij kinderen/jeugdigen en volwassenen. In aanvulling op de zorgstandaarden en richtlijnen zijn ook de richtlijnen Gezonde Voeding van de Gezondheidsraad (2015) geselecteerd. Deze richtlijnen gelden voor de gezonde populatie, om gezondheid te bevorderen en het risico op gezondheidsproblemen te verkleinen.

### 6.2.2 Inhoudsanalyse van de zorgstandaarden en richtlijnen

De geselecteerde zorgstandaarden en richtlijnen werden (indien mogelijk) als pdf-bestand gedownload. In deze bestanden is gezocht naar passages over voeding, voedingsadvies, N-3 vetzuren, of vitamine/mineralen-suppletie met de volgende zoektermen: voed, eten, dieet, diëte, inname, supple, defic, omega, vetz, vitamine, minera, diëti, olie, leefstijl. Tekstpassages waarin voedingsadviezen waren beschreven werden geselecteerd en in een tabel verwerkt.

De GGZ-zorgstandaarden zijn alleen online beschikbaar. Daarom werden voor de inhoudsanalyse van deze standaarden de volledige teksten doorgelezen en werden passages over voeding, voedingsadvies, N-3 vetzuren, of vitamine/mineralensuppletie geselecteerd en in een tabel verwerkt.

Binnen voedingsadvies is een onderscheid gemaakt in voedingsadvies ter preventie van de aandoening (d.w.z. behandeling van vroege symptomen of preventie van complicaties ten gevolge van de stoornis of medicatiegebruik), voedingsadvies in de behandeling van de aandoening en voedingsadvies in relatie tot medicatiegebruik. De resultaten zijn kwalitatief beschreven.

## 6.3 Resultaten

### 6.3.1 Geselecteerde zorgstandaarden en richtlijnen

Hieronder is weergegeven welke zorgstandaarden en richtlijnen werden geselecteerd voor inclusie in de inhoudsanalyse.

#### Kinderen

##### ADHD

- GGZ-zorgstandaard ADHD – 2017 [1]
- Multidisciplinaire richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen – 2007 [2]
- NHG-standaard ADHD bij kinderen – 2014 [3]
- JGZ-richtlijn ADHD – 2015 [4]

##### ASS

- GGZ-zorgstandaard Autisme – 2017 [5]
- JGZ-richtlijn autisme spectrum stoornissen – 2015 [6]
- Richtlijn diagnostiek en behandeling autismespectrumstoornissen bij kinderen en jeugdigen – 2009 [7]
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) – Richtlijn autismespectrumstoornis bij kinderen/jeugd – 2008 [8]

##### Depressie

- Multidisciplinaire richtlijn addendum depressie bij jeugd – 2009 [9]
- NVvP – richtlijn depressie bij jeugd – 2009 [10]
- JGZ-richtlijn depressie – 2016 [11]

##### Angststoornissen

- JGZ-richtlijn angst – 2016 [12]

#### Volwassenen

##### Depressieve stoornissen

- GGZ-zorgstandaard depressieve stoornissen – 2018 [13]
- NHG-standaard depressie – 2019 [14]
- Multidisciplinaire richtlijn depressie – 2013 [15]
- Multidisciplinaire richtlijn depressie – addendum ouderen – 2008 [16]
- Multidisciplinaire richtlijn – intercultureel addendum depressie – 2012 [17]
- NVvP – richtlijn depressie – 2013 [18]

##### Bipolaire stoornissen

- GGZ-zorgstandaard bipolaire stoornissen – 2017 [19]
- Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen - 2015 [20]
- NVvP – richtlijn bipolaire stoornissen – 2015 [21]

### **Angststoornissen**

- GGZ-zorgstandaard angstklachten en angststoornissen – 2017 [22]
- NHG-standaard angst – 2019 [23]
- Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen – 2013 [24]
- Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen – addendum ouderen – 2008 [25]
- NVvP – richtlijn angststoornissen – 2013 [26]

### **Psychotische stoornissen**

- GGZ-zorgstandaard psychose – 2017 [27]
- Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie – 2012 [28]
- Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie – Addendum cultuursensitief – 2015 [29]
- NVvP – richtlijn schizofrenie – 2012 [30]
- Multidisciplinaire richtlijn leefstijl bij mensen met een ernstige psychische aandoening – 2015 [31]

## **6.3.2 Inhoudsanalyse zorgstandaarden en richtlijnen kinderen en jeugdigen**

### **ADHD bij kinderen**

In beide zorgstandaarden (GGZ-zorgstandaard ADHD, NHG-standaard ADHD bij kinderen) en in de Multidisciplinaire en JGZ-richtlijn voor ADHD worden geen voedingsadviezen vermeld. Wél wordt expliciet aangegeven dat eliminatiediëten, het vermijden van kleur- en smaakstoffen en vetzuursuppletie niet worden aanbevolen. In de NHG-standaard wordt aangegeven dat regelmatig eten belangrijk is om een goede dagstructuur te creëren. Verder kunnen extra tussendoortjes worden aangeraden bij gewichtsafname ten gevolge van ADHD (Bijlage 4, Tabel 1).

Gebruik van vitaminen en voedingssupplementen wordt in de GGZ-zorgstandaard beschreven onder complementaire en alternatieve behandelmethoden (CAM). Gebruik wordt niet aanbevolen, maar er moet rekening mee worden gehouden dat mensen op eigen initiatief supplementen gebruiken.

### **ASS bij kinderen**

In de GGZ-zorgstandaard en richtlijnen voor ASS (JGZ-richtlijn, algemene en NVvP-richtlijn voor diagnostiek en behandeling van ASS bij kinderen en jeugdigen) worden geen voedingsadviezen genoemd. In alle richtlijnen wordt aangegeven dat er onvoldoende bewijs is voor het voorschrijven van grote hoeveelheden vitaminen of voor vitaminetherapie. In de JGZ-richtlijn wordt expliciet genoemd dat er onvoldoende bewijs is voor het inzetten van eliminatiediëten. In geen van de zorgstandaarden en richtlijnen wordt gebruik van N-3 vetzuren genoemd.

### **Depressie bij kinderen en jeugdigen**

In de multidisciplinaire richtlijn depressie bij jeugd, de NVvP-richtlijn depressie bij jeugd en de JGZ-richtlijn depressie worden geen voedingsadviezen beschreven. De GGZ-zorgstandaard depressieve stoornissen, de NHG-standaard depressie en de multidisciplinaire richtlijn depressie geven wel aan dat een gezonde leefstijl, waaronder gezond en regelmatig eten, onderdeel is van basisinterventies voor depressie. Dit zou ook voor kinderen en jongeren kunnen gelden, maar dat wordt niet expliciet benoemd.

In de multidisciplinaire en NVvP-richtlijn depressie voor jeugdigen wordt beschreven dat behandeling met N-3 vetzuren kan worden overwogen bij kinderen met een lichte tot matige depressie, als ouders terughoudend zijn in het starten van een psychologische behandeling, of als aanvulling op psychologische behandeling. Dit wordt ook beschreven in de GGZ-zorgstandaard depressieve stoornissen.

## Angststoornissen bij kinderen en jeugdigen

In de JGZ-richtlijn angst wordt aangegeven dat het gebruik van energiedrankjes moet worden afgeraden. Bij kinderen moet dit volledig worden afgeraden, voor adolescenten is het maximum één energiedrankje per dag. In de meer algemene zorgstandaarden en richtlijnen (GGZ-zorgstandaard, NHG-standaard en multidisciplinaire richtlijn angststoornissen) wordt aangegeven dat leefstijladviseur, waaronder advies over gezond en regelmatig eten, belangrijk is. Hierbij wordt echter niet expliciet vermeld dat dit ook voor kinderen en jeugdigen geldt.

## 6.3.3 Inhoudsanalyse zorgstandaarden en richtlijnen volwassenen

### Depressie bij volwassenen

In alle zorgstandaarden (GGZ-zorgstandaard depressieve stoornissen, NHG-standaard depressie) en de multidisciplinaire richtlijnen depressie wordt dagstructurering en leefstijladvies aangegeven als een van de basisinterventies in de preventie en/of behandeling van depressieve stoornissen (Bijlage 4, Tabel 2). Een basisinterventie is een interventie waarmee wordt gestart binnen twee weken na het vaststellen van depressieve klachten of een depressieve stoornis en die doorgaat tijdens het hele behandeltraject. In de NHG-standaard depressie wordt expliciet aangegeven dat regelmatig eten belangrijk is in het kader van dagstructurering en dat gezond eten moet worden aanbevolen. In de GGZ-zorgstandaard en de multidisciplinaire richtlijn depressie wordt voedingsadvies niet expliciet benoemd, maar het kan onderdeel zijn van leefstijladviseur. In de GGZ-zorgstandaard wordt voeding wel expliciet genoemd als onderdeel van zelfzorg in het kader van eerste-stap interventies (interventies die volgen op basisinterventies) bij depressie. In de zorgstandaarden en richtlijnen wordt niet vermeld wat onder gezonde voeding wordt verstaan en hoe advies moet worden gegeven over gezonde voeding. Vanuit de GGZ-zorgstandaard wordt verwezen naar een generieke module over gezonde voeding. Deze module bevat echter oude richtlijnen goede voeding. De NHG-standaard verwijst naar [Thuisarts.nl](http://thuisarts.nl), waar specifiekere en concretere adviezen over gezonde voeding worden gegeven. Deze adviezen zijn in lijn met de Richtlijnen Goede Voeding zoals die in 2015 door de Gezondheidsraad zijn uitgebracht. In de NVvP-richtlijn wordt alleen aangegeven dat aandacht voor leefstijl en voeding patiënten met een chronische depressieve stoornis kan helpen het heft meer in eigen hand te nemen. In de multidisciplinaire richtlijn depressie voor ouderen wordt geadviseerd de voedingstoestand na te gaan bij anamnese en diagnose.

De GGZ-zorgstandaard is de enige richtlijn waarin aandacht wordt besteed aan voedingsadvies in combinatie met medicatiegebruik, het gebruik van N-3 vetzuren en vitamines. In deze zorgstandaard is beschreven dat leefstijladvies moet worden gegeven om bijwerkingen van medicatie tegen te gaan. Daarbij wordt expliciet genoemd dat advies moet worden gegeven over hoe om te gaan met gewichtstoename ten gevolge van medicatiegebruik. Verder wordt beschreven dat N-3 vetzuren een behandelingsmogelijkheid kunnen zijn bij specifieke indicaties.

In de GGZ-zorgstandaard wordt het gebruik van vitamines onder CAM geplaatst. Gebruik hiervan wordt niet aanbevolen, maar er moet wel rekening mee worden gehouden dat mensen op eigen initiatief vitamines en andere voedingssupplementen gebruiken. Het is belangrijk om hier als behandelaar van op de hoogte te zijn i.v.m. mogelijke interactie met medicatie.

### Bipolaire stoornissen

In de GGZ-zorgstandaard bipolaire stoornissen wordt beschreven dat leefstijladviseur belangrijk is bij vroege symptomen van een bipolaire stoornis. Voeding zou onderdeel van kunnen zijn van leefstijladvies, maar wordt niet expliciet benoemd.

Zowel in de GGZ-zorgstandaard als in de multidisciplinaire richtlijn en de NVvP-richtlijn bipolaire stoornissen wordt aangegeven dat leefstijladvies belangrijk is in het kader van zelfmanagement. Voeding kan onderdeel van leefstijladviseur zijn, maar wordt niet expliciet benoemd. In de multidisciplinaire richtlijn wordt wél beschreven dat interventies gericht op gezond eten beschikbaar moeten zijn

voor patiënten met een bipolaire stoornis. In de GGZ-zorgstandaard wordt goede voeding als onderdeel van eerste stap interventies genoemd.

In de multidisciplinaire en de NVvP-richtlijn wordt aangegeven dat het belangrijk is advies te geven over gezonde voeding om de somatische gezondheid te bewaken. Ook moeten leefstijladviezen worden gegeven om gewichtstoename te voorkomen bij gebruik van antipsychotica. Hierbij worden adolescenten specifiek als doelgroep genoemd. Daarnaast moet een specifiek dieet worden gevolgd (tyraminebeperkt) bij gebruik van klassieke monoamine-oxidase (MAO)-remmers.

Alleen de GGZ-zorgstandaard refereert aan een mogelijk gunstig effect van N-3 vetzuren op het verminderen van depressieve klachten, maar er wordt geen advies over het gebruik gegeven. Het gebruik van vitaminen wordt onder CAM besproken. Gebruik van vitaminen wordt niet aanbevolen, maar er moet rekening mee worden gehouden dat mensen op eigen initiatief vitaminen en voedingssupplementen gebruiken.

### **Angststoornissen**

In de GGZ-zorgstandaard angststoornissen wordt aangegeven dat leefstijladvies belangrijk is bij de behandeling van angstklachten en dat een gezonde leefstijl, waaronder gebalanceerde voeding en het vermijden van alcohol, een positief effect kan hebben op het beloop van de angststoornis. In de standaard wordt echter niet aangegeven wat gebalanceerde voeding is en hoe daarover geadviseerd moet worden. In de NHG-standaard werd geen referentie naar voeding of voedingsadvies gevonden. Wel wordt vanuit de NHG-standaard verwezen naar [Thuisarts.nl](http://Thuisarts.nl). Daar wordt het advies gegeven om regelmatig te eten, gezond te eten (volgens de richtlijnen goede voeding), het drinken van koffie en energiedrankjes te beperken en geen alcohol te gebruiken.

In de multidisciplinaire richtlijn angststoornissen wordt beschreven dat tijdens farmaco-therapeutische behandeling aandacht voor zelfzorg, waaronder voedingspatroon, belangrijk is. Patiënten moeten hiervoor individuele adviezen over leefstijl en zelfmanagement krijgen. Bij gebruik van MAO-remmers moet een tyraminebeperkt dieet worden voorgeschreven. De NVvP richtlijn wijst ook op het belang van een tyraminearm dieet bij gebruik van MAO-remmers.

### **Psychotische stoornissen**

In de GGZ-zorgstandaard psychose en de multidisciplinaire en NVvP-richtlijn schizofrenie wordt leefstijladvies, waaronder voedingsadvies, aanbevolen in het kader van gewichtsmanagement, om de fysieke gezondheid te verbeteren en om fysieke comorbiditeit te voorkomen. Ook wordt aangegeven dat patiënten recht hebben op leefstijlcoaching. Hierin moet vooral aandacht zijn voor gewichtsmanagement en gezond en gevarieerd eten. Ook wordt het belang van doorverwijzing naar een diëtist aangegeven.

In de multidisciplinaire en NVvP-richtlijn schizofrenie wordt aangegeven dat er rekening mee gehouden moet worden dat voeding invloed kan hebben op de bloedspiegels van antipsychotica. Verder kan bij gebruik van enkele specifieke voedingsmiddelen (bijvoorbeeld grapefruitsap) interactie met medicatie optreden. Patiënten moeten dus advies krijgen over welke voedingsmiddelen niet gebruikt moeten worden.

Er is geen referentie naar het gebruik van N-3 vetzuren in de zorgstandaard en richtlijnen. In de GGZ-zorgstandaard wordt het gebruik van vitaminen en voedingssupplementen genoemd onder CAM. Dit wordt niet geadviseerd, maar er moet wel rekening mee worden gehouden dat patiënten deze supplementen op eigen initiatief gebruiken.

In de multidisciplinaire richtlijn addendum cultuursensitief wordt erop gewezen dat bij patiënten met een niet-Westerse achtergrond vitamine D-deficiëntie een risicofactor kan zijn voor een psychose.

In de multidisciplinaire richtlijn leefstijl bij ernstige psychische aandoeningen wordt ook het belang van gezonde voeding benadrukt, om het risico op lichamelijke aandoeningen te verkleinen. Wat gezonde voeding is en hoe hierover moet worden geadviseerd wordt niet beschreven.

### **Richtlijnen gezonde voeding**

In de richtlijnen goede voeding [31] worden geen voedingsadviezen gegeven gericht op het voorkomen van depressie, aangezien er geen verbanden met een sterke bewijskracht zijn gevonden tussen voeding en depressie. De relatie met andere psychische aandoeningen werd in de richtlijnen goede voeding niet meegenomen.

## **6.4 Reflectie en conclusies**

De inventarisatie laat zien dat voedingsadvies geen prominent onderdeel is van zorgstandaarden en richtlijnen. Dit is niet verwonderlijk, aangezien onze kennissynthese laat zien dat er nog weinig sterk bewijs is voor een rol van voeding in de behandeling van psychische aandoeningen. De zorgstandaarden en richtlijnen zijn gebaseerd op het bestaande wetenschappelijke bewijs.

Voeding krijgt wél aandacht als onderdeel van leefstijladvies, als onderdeel van een goede dagstructuur en als onderdeel van zelfzorg, met name in relatie tot depressieve stoornissen, bipolaire stoornissen en angststoornissen.

Het belang van gezonde voeding wordt ook onderkend bij psychotische stoornissen. Voeding wordt dan niet gezien als ondersteuning in de behandeling, maar als middel om overgewicht en andere risicofactoren voor fysieke aandoeningen te verminderen.

In de richtlijnen voor kinderen en jeugdigen worden vrijwel geen voedingsadviezen gegeven. De aanbevelingen in de algemene zorgstandaarden en richtlijnen gelden echter mogelijk ook voor deze doelgroep. Uit de inventarisatie blijkt dat er weinig advies specifiek voor adolescenten is. Adviezen voor adolescenten kunnen worden afgeleid uit de zorgstandaarden en richtlijnen voor kinderen en volwassenen. Echter, aangezien de adolescentie een zeer belangrijke levensfase is in het ontstaan van psychische problemen, zou meer aandacht voor een gezonde leefstijl, waaronder gezonde voeding, specifiek bij adolescenten zinvol zijn. Daarbij is het vooral belangrijk handvatten te geven over hoe gezond(er) eten bij adolescenten bevorderd kan worden.

Wat opvalt is dat voeding/voedingsadvies wordt aangegeven als onderdeel van basisinterventies, eerste-stap interventies, of ter voorkoming van fysieke gezondheidsproblemen, maar dat weinig expliciet wordt gemaakt wat gezonde voeding is en hoe voedingsgedrag beïnvloed kan worden. Ditzelfde geldt voor het belang van goede voeding in combinatie met medicatiegebruik. Het motiveren en begeleiden van mensen naar succesvolle gedragsverandering zoals gezonder eten is niet makkelijk en vereist goed inzicht in wat gezonde voeding is en hoe patiënten ondersteund kunnen worden om gezonder te gaan eten. Om gezond voedingsgedrag te bevorderen zou meer ondersteuning in het proces van gedragsverandering zinvol kunnen zijn. Die ondersteuning is zowel voor zorgverleners als voor patiënten relevant.

Hoewel er bewijs is voor een gunstig effect van vetzuursuppletie op depressieve klachten bij volwassenen met een depressieve stoornis, wordt de mogelijkheid van vetzuursuppletie in de behandeling van depressie alleen in de GGZ-zorgstandaard depressieve stoornissen genoemd. Gezien het beschikbare wetenschappelijke bewijs dat is beschreven in eerdere hoofdstukken, zou vetzuursuppletie ook in de andere zorgstandaarden en richtlijnen prominenter kunnen worden aangegeven als behandeloptie.

Vitaminesuppletie wordt in geen enkele zorgstandaard of richtlijn geadviseerd. Dat komt ook overeen met de huidige bewijslast uit wetenschappelijk onderzoek. Alleen de GGZ-zorgstandaard refereert aan gebruik van vitamines en mineralen, maar dan in het kader van CAM. Rekening houden met het gebruik van supplementen tijdens de behandeling zou ook in de andere zorgstandaarden en richtlijnen prominenter naar voren kunnen komen.

### Conclusies voedingsadvies in zorgstandaarden en richtlijnen

- Voedingsadvies heeft geen prominente plek in zorgstandaarden en richtlijnen.
- Voeding wordt gezien als onderdeel van leefstijlinterventies, een goede dagstructuur en zelfmanagement. Ook is voedingsadvies belangrijk bij gebruik van medicatie en om het risico op fysieke gezondheidsproblemen te verkleinen.
- In de zorgstandaarden en richtlijnen wordt niet duidelijk wat gezonde voeding is en hoe gezond voedingsgedrag bevorderd kan worden.
- Er is weinig specifieke aandacht voor adolescenten in de zorgstandaarden en richtlijnen.
- De mogelijke toegevoegde waarde van N-3 vetzuursuppletie in de behandeling van mensen met een depressieve stoornis heeft zich nog niet vertaald in concrete aanbevelingen in de zorgstandaarden en richtlijnen.

### Aanbevelingen voedingsadvies in zorgstandaarden en richtlijnen

- Het is zinvol om meer ondersteuning te bieden in het bevorderen van gezond voedingsgedrag, in het kader van leefstijladvies. Die ondersteuning zou zowel voor zorgverleners als voor patiënten beschikbaar moeten zijn.
- Leefstijladvies, waaronder advies over gezonde voeding, kan specifieker worden toegesneden op de doelgroep adolescenten (12 – 25 jaar).
- Er kan overwogen worden om N-3 vetzuursuppletie op te nemen als behandeloptie voor depressieve stoornissen in zorgstandaarden en richtlijnen.

### Referenties

1. GGZ-zorgstandaard ADHD, 2017. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/adhd>.
2. Multidisciplinaire richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen, 2007. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzrichtlijnen.nl/adhd2>.
3. Stijntjes, F., et al., NHG-Standaard ADHD bij kinderen. Huisarts en Wetenschap, 2014. 57(11):p. 584-94.
4. Werkgroep JGZ-richtlijn ADHD. JGZ-richtlijn ADHD; Signalering, begeleiding en toeleiding naar diagnostiek, 2015. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/richtlijn/adhd>.
5. GGZ-zorgstandaard autisme, 2017. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/autisme>.
6. van Berckelaer-Onnes, I.A., 2015. JGZ Richtlijn Autismspectrumstoornissen; Signalering, begeleiding en toeleiding naar diagnostiek. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/richtlijn/autismspectrumstoornissen>.
7. Werkgroep richtlijn autisme en aanverwante stoornissen bij kinderen en jeugdigen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn diagnostiek en behandeling autismspectrumstoornissen bij kinderen en jeugdigen, 2009. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.nji.nl/Autisme-Praktijk-Richtlijnen>.
8. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn autismspectrumstoornis bij kinderen/jeugd, 2008. Geraadpleegd mei 2019, van [https://richtlijnen database.nl/richtlijn/autismspectrumstoornis\\_bij\\_kinderen\\_jeugd/autismspectrumstoornis](https://richtlijnen database.nl/richtlijn/autismspectrumstoornis_bij_kinderen_jeugd/autismspectrumstoornis).
9. Multidisciplinaire richtlijn addendum depressie bij jeugd, 2009. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzrichtlijnen.nl/depressie>.
10. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn depressie bij jeugd, 2009. Geraadpleegd mei 2019, van [https://richtlijnen database.nl/richtlijn/depressie\\_bij\\_jeugd/depressie\\_bij\\_jeugd\\_-\\_startpagina.html](https://richtlijnen database.nl/richtlijn/depressie_bij_jeugd/depressie_bij_jeugd_-_startpagina.html).
11. JGZ-richtlijn depressie, 2016. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/richtlijn/depressie>.
12. JGZ-richtlijn angst, 2016. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/richtlijn/angst>.
13. GGZ-zorgstandaard depressieve stoornissen, 2018. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/depressieve-stoornissen>.



14. Van Avendonk MJP, et al., NHG-Standaard Depressie Derde (partiële) herziening. Nederlands Huisartsen Genootschap, 2019.
15. Multidisciplinaire richtlijn depressie, 2013. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzrichtlijnen.nl/depressie>.
16. Multidisciplinaire richtlijn depressie – addendum ouderen, 2008. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzrichtlijnen.nl/depressie>.
17. Multidisciplinaire richtlijn – intercultureel addendum depressie, 2012. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzrichtlijnen.nl/depressie>.
18. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn depressie, 2013. Geraadpleegd mei 2019 van [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/depressie/startpagina\\_-\\_depressie.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/depressie/startpagina_-_depressie.html)
19. GGZ-zorgstandaard bipolaire stoornissen, 2017. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/bipolaire-stoornissen>.
20. Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen, 2015. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzrichtlijnen.nl/bipolaire-stoornissen>.
21. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn bipolaire stoornissen, 2015. Geraadpleegd mei 2019, van [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/bipolaire\\_stoornissen/bipolaire\\_stoornissen\\_-\\_startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/bipolaire_stoornissen/bipolaire_stoornissen_-_startpagina.html).
22. GGZ-zorgstandaard angstklachten en angststoornissen, 2017. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/angstklachten-en-angststoornissen>.
23. Van Avendonk MJP, et al., NHG-Standaard Angst derde (partiële) herziening. Nederlands Huisartsen Genootschap, 2019.
24. Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen, 2013. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzrichtlijnen.nl/angststoornissen>.
25. Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen – addendum ouderen, 2008. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzrichtlijnen.nl/angststoornissen>.
26. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn angststoornissen, 2013. Geraadpleegd mei 2019, van [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/angststoornissen/angststoornissen\\_-\\_startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/angststoornissen/angststoornissen_-_startpagina.html).
27. GGZ-zorgstandaard psychose, 2017. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/psychose>.
28. Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie, 2012. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzrichtlijnen.nl/psychotische-stoornissen>.
29. Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie – Addendum cultuursensitief, 2015. Geraadpleegd december 2018, van <https://www.ggzrichtlijnen.nl/psychotische-stoornissen>.
30. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn schizofrenie, 2012. Geraadpleegd mei 2019 van [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/schizofrenie/schizofrenie\\_-\\_startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/schizofrenie/schizofrenie_-_startpagina.html).
31. Meeuwissen, J.A.C., et al., 2015. Multidisciplinaire richtlijn Leefstijl bij mensen met een ernstige psychische aandoening. Utrecht: V&VN.
32. Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding 2015. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/24.



# 7 | **Toepassing voedingsadvies in de praktijk**



## 7.1 Inleiding

Worden in de huidige zorgpraktijk voedingsadviezen gegeven, welke zijn dit, en wat zijn de redenen om wel of geen voedingsadvies te geven aan patiënten met psychische aandoeningen? Dit zijn de vragen die wij onderzoeken om inzicht te krijgen in de toepassing van voedingsadvies in de huidige zorgpraktijk (Hoofdstuk 1, specifiek doel 3). Dit hoofdstuk beschrijft de methoden, resultaten, conclusies en aanbevelingen van dit onderzoek.

Wij hebben onderzoek uitgevoerd onder zorgverleners die direct betrokken zijn bij de behandeling van mensen met psychische aandoeningen. Het gaat hierbij om huisartsen, POH-GGZ, psychologen, psychotherapeuten, psychiatrisch verpleegkundigen, JGZ-artsen, kinderartsen en psychiaters. Hoewel in deze kennissynthese steeds een onderscheid is gemaakt in drie levensfasen, wordt daar in dit onderzoek van afgeweken. We hebben ervoor gekozen zorgprofessionals die werken met kinderen, adolescenten en volwassenen te betrekken in één studie. Dit vergroot de haalbaarheid van het onderzoek.

## 7.2 Methoden

### 7.2.1 Onderzoeksopzet

Het onderzoek werd uitgevoerd als een zogenaamde online Group Concept Mapping (GCM) studie [1-3]. In GCM worden kwalitatieve en kwantitatieve onderzoeksmethoden gecombineerd. Een GCM-studie bestaat uit drie fasen: brainstormen, clusteren en beoordelen. De eerste fase is kwalitatief van aard en bestaat uit het genereren (brainstormen) van ideeën als reactie op een focus statement. In dit onderzoek werd aan deelnemers gevraagd zoveel mogelijk redenen te genereren in reactie op het focus statement: "Redenen om wel/geen voedingsadvies te geven in de behandeling van psychische problemen zijn...". De tweede fase bestaat uit het clusteren van de ideeën in categorieën. In dit onderzoek werd deelnemers gevraagd de gegenereerde redenen onder te brengen in categorieën die de deelnemer zelf kon onderscheiden. De derde fase bestaat uit het beoordelen van alle ideeën op relevante dimensies. In dit onderzoek werd aan deelnemers gevraagd de redenen te beoordelen op belangrijkheid en veranderbaarheid.

### 7.2.2 Deelnemers en werving

Het doel was minimaal 50 en maximaal 100 zorgprofessionals te werven die direct betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met ADHD, ASS, depressieve stoornissen, angststoornissen of psychotische stoornissen. Het kon daarbij gaan om de behandeling van kinderen, adolescenten of volwassenen. Beoogde zorgprofessionals waren huisartsen, POH-GGZ, psychologen (basispsychologen, GZ-psychologen, klinisch psychologen), psychotherapeuten, psychiatrisch verpleegkundigen, JGZ-artsen, kinderartsen en psychiaters.

Deelnemers werden geworven via professionele netwerken van de projectgroepsleden. Uitnodigingen voor deelname aan het onderzoek werden verspreid via websites en mailinglijsten van deze netwerken. Aan de uitnodigingsmail was een uitgebreide beschrijving van het doel en de procedures van het onderzoek toegevoegd. Deelnemers werd gevraagd aan alle drie de fasen van het onderzoek (brainstormen, clusteren, beoordelen) mee te doen. Deelname was vrijwillig en beëindiging van deelname was mogelijk op ieder moment.

Om de respons op de beoordeling van de redenen (fase 3 van GCM) te vergroten werden nieuwe deelnemers geworven voor dat specifieke onderdeel. Hierbij werd geworven in de netwerken van psychologen.

### 7.2.3 Procedure

De studie werd uitgevoerd met behulp van de Concept Systems software [4]. Dit is een softwaresysteem waarin een GCM-studie volledig kan worden opgezet, uitgevoerd en geanalyseerd. Mensen die geïnteresseerd waren in deelname aan de studie konden de link naar de studie aanklikken om zich te registreren als deelnemer en om toestemming voor deelname aan het onderzoek te geven.

Daarna konden de deelnemers achtergrondvragen invullen en beginnen met het brainstormen. Vier weken na de brainstormfase werden de deelnemers uitgenodigd voor fase 2 en 3 van het onderzoek. Er werden twee herinneringsmails gestuurd.

### 7.2.4 Metingen

- **Achtergrondvragen** – Om de studiebevolking te kunnen beschrijven werd gevraagd naar geslacht, leeftijd en beroep. Ook werd gevraagd met welke patiëntengroep (patiënten met ADHD, ADD, depressieve stoornissen, angststoornissen, psychotische stoornissen of verschillende stoornissen) en met welke patiëntencategorie (kinderen, adolescenten, volwassenen of combinaties) de deelnemer voornamelijk werkte. Daarna werd gevraagd hoe vaak (nooit, soms, regelmatig, altijd) de deelnemer voedingsadvies gaf in de behandeling van zijn/haar cliënten. Deelnemers die aangaven voedingsadvies te geven konden in een tekstvak beschrijven welk voedingsadvies/adviezen ze dan gaven.
- **Brainstorming** – Na een korte instructie over het doel en de procedure van het brainstormen en na introductie van het focus statement, konden de deelnemers hun redenen om wel of geen voedingsadvies te geven in de behandeling van psychische problemen opschrijven in tekstvakken in het online systeem. Er werd gevraagd de redenen zo kort en bondig mogelijk te formuleren. Deelnemers konden een onbeperkt aantal redenen opgeven. Na afsluiting van de brainstormfase werd de lijst met redenen opgeschoond en ingekort door overlappende redenen bij elkaar te nemen. De definitieve lijst met redenen werd gebruikt voor de clustering- en beoordelingsfase.
- **Clustering** – Deelnemers kregen een korte instructie over de procedure van het clusteren. Ze waren volledig vrij in hoe de clusters werden aangemaakt en hoeveel clusters ze wilden aanmaken.
- **Beoordeling van de redenen** – Deelnemers werd gevraagd voor iedere reden in de definitieve lijst uit de brainstormfase aan te geven hoe belangrijk die reden was in de beslissing om wel of geen voedingsadvies te geven. Beoordeling kon op een 5-punts schaal van 'heel onbelangrijk' tot 'heel belangrijk'. Vervolgens werd gevraagd voor alle redenen aan te geven hoe moeilijk of makkelijk er iets aan die reden te veranderen zou zijn. Beoordeling kon op een 5-punts schaal van 'heel moeilijk' tot 'heel makkelijk'.

### 7.2.5 Analyse

Beschrijvende statistiek werd gebruikt om de deelnemersgroep te karakteriseren.

Om clusters te definiëren op basis van de resultaten van de clustering van individuele deelnemers maakt de Concept Systems software gebruik van multi-dimensional scaling en hiërarchische clusteranalyse. Met behulp van multi-dimensional scaling werd aangegeven hoe iedere deelnemer de redenen in clusters had geplaatst. Met behulp van hiërarchische clusteranalyse werden op basis van deze individuele clusterindelingen gemeenschappelijke clusters gevormd. Per reden werd een gemiddelde voor belangrijkheid en veranderbaarheid berekend, op basis waarvan een gemiddelde voor belangrijkheid en veranderbaarheid van de clusters kon worden bepaald.

Gegevens werden alleen meegenomen in de analyses als deelnemers de clustering en beoordeling volledig hadden afgemaakt.

## 7.3 Resultaten

### 7.3.1 Kenmerken van de deelnemers

In totaal deden 55 professionals mee aan de brainstormfase. Het grootste deel (65%) was psycholoog of psychotherapeut. De andere deelnemers waren psychiater, verpleegkundige/verpleegkundig specialist, huisarts, orthopedagoog of gedragstherapeut. Het grootste deel (58%) was vrouw tussen de 30 en 50 jaar. Van de deelnemers was 18% man.

Ongeveer de helft van de deelnemers (47%) werkte met volwassenen, 9% met kinderen en adolescenten, 24% met adolescenten en volwassenen en 9% met patiënten van alle leeftijden. Het grootste deel (56%) werkte met mensen met verschillende psychische aandoeningen. Een klein deel (11%) van de deelnemers gaf aan nooit voedingsadvies te geven. Van de andere deelnemers gaf 37% soms voedingsadvies. De rest deed dat regelmatig of altijd.

Dertien personen clusterden de redenen. Dit aantal is inclusief vier leden van het projectteam.

Vijftig deelnemers beoordeelden de redenen op belangrijkheid. Van deze 50 deelnemers begonnen er 35 aan het beoordelen op veranderbaarheid en 24 van hen maakten dit deel af. Onder de 50 deelnemers waren er 16 die ook hadden deelgenomen aan de brainstormfase. Het grootste deel van de deelnemers aan de beoordelingsfase was psycholoog of psychotherapeut (78%). De andere deelnemers waren huisarts, psychiater, verpleegkundige of gedragstherapeut. Het grootste deel van de deelnemers was vrouw tussen 20 en 60 jaar (76%), het percentage mannelijke deelnemers was 8%. Het merendeel van de deelnemers werkte met volwassenen en/of adolescenten (78%) met verschillende psychische aandoeningen (62%). Van de deelnemers gaf 50% soms en 28% regelmatig of altijd voedingsadvies.

### 7.3.2 Welke voedingsadviezen worden gegeven?

De meest genoemde voedingsadviezen ( $\geq 15$  keer) waren advies over regelmatig eten, gezonde voeding (volgens schijf van vijf) en het beperken van inname van cafeïne en energiedrankjes. Verder werd beperken van inname van alcohol, variatie in voeding, inname van voldoende vocht en vitaminen (vitamine B, C, D) een aantal keer genoemd.

### 7.3.3 Resultaten brainstorm – redenen om wel of geen voedingsadvies te geven

De 55 deelnemers genereerden samen 214 redenen om wel of geen voedingsadvies te geven in de behandeling van psychische aandoeningen. Door samenvoeging en inkorting werd dit aantal gereduceerd tot 97, waaronder 60 redenen om wel voedingsadvies te geven en 37 redenen om dat niet te doen. De redenen zijn terug te vinden aan het eind van dit hoofdstuk.

### 7.3.4 Resultaten clustering

De clusteranalyse resulteerde in een oplossing met zes clusters die gekarakteriseerd kunnen worden als 'voeding hangt samen met klachten' (cluster 1; 30 redenen), 'perspectief van de cliënt' (cluster 2; 13 redenen), 'voeding verbetert gezondheid' (cluster 3; 11 redenen), 'voeding is belangrijk voor zelfzorg en sociaal functioneren' (cluster 4; 9 redenen), 'kennis en vaardigheden van de professional' (cluster 5; 25 redenen) en 'onduidelijkheid over evidentie belang van voeding' (cluster 6; 9 redenen).

- **Cluster 1 (voeding hangt samen met klachten)** bestaat uit redenen om wel voedingsadvies te geven. De redenen in dit cluster hebben te maken met opvattingen dat ongezonde voeding samen kan hangen met de psychische klacht of deze kan versterken of in stand houden. Ook vallen in dit cluster redenen die te maken hebben met de opvatting dat gezonde voeding belangrijk is om goed te kunnen functioneren en je goed te voelen.

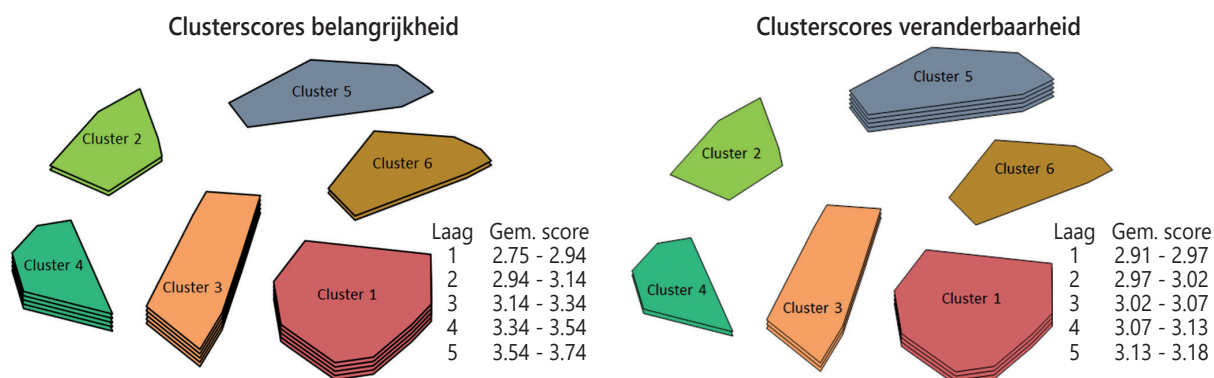
- **Cluster 2 (perspectief van de cliënt)** bestaat uit redenen die te maken hebben met de cliënt. Het betreft een mix van redenen om wel of om geen voedingsadvies te geven. Het cluster bevat redenen die te maken hebben met de motivatie van de cliënt (als cliënten er niet voor openstaan of geen interesse hebben, doen ze er niets mee), met barrières of contraïndicaties (het kan druk- of stressverhogend werken, voor mensen met weinig geld is het moeilijk om hieraan te voldoen, als cliënten onvrede hebben over hun lichaamsbeeld) en met opvattingen dat cliënten meer zouden moeten weten over leefstijl en voeding.
- **Cluster 3 (voeding verbetert gezondheid)** bestaat uit redenen om wel voedingsadvies te geven. De redenen in dit cluster zijn diffuus, maar hebben vooral te maken met de positieve effecten die gezond eten kan hebben (afname lichamelijke klachten, voorkomen gewichtstoename bij medicatiegebruik) en voeding als indicator van het welzijn van de cliënt (gezond en regelmatig eten als parameter voor verbetering van klachten).
- **Cluster 4 (voeding is belangrijk voor zelfzorg en sociaal functioneren)** bevat redenen om wel voedingsadvies te geven. Ook in dit cluster gaat het om redenen die te maken hebben met positieve uitkomsten van gezond en regelmatig eten, maar hier gaat het met name om positieve effecten ten aanzien van zelfzorg en sociaal functioneren (gezond en regelmatig eten draagt bij aan goede zelfzorg).
- **Cluster 5 (kennis en vaardigheden van de professional)** bevat redenen die te maken hebben met kennis en vaardigheden van de zorgverlener om voedingsadvies te kunnen geven. In dit cluster zitten grotendeels redenen om geen voedingsadvies te geven. Het gaat met name over gevoelens van onbekwaamheid en gebrek aan kennis en expertise.
- **Cluster 6 (onduidelijkheid over evidentie belang van voeding)** bevat vooral opvattingen over de mate van bewijs voor de relatie tussen voeding en psychische problemen. De opvattingen hebben voornamelijk betrekking op onvoldoende of tegenstrijdig bewijs (er is onvoldoende evidentie, wetenschappelijke resultaten spreken elkaar tegen). In dit cluster zitten vooral redenen om geen voedingsadvies te geven.

De volledige lijst met redenen die in ieder cluster vallen is te vinden aan het eind van dit hoofdstuk.

Samenvattend, redenen om wel voedingsadvies te geven hebben vooral te maken met opvattingen dat voeding kan samenhangen met de psychische klacht en dat voeding een gunstige uitwerking kan hebben op gezondheid in z'n algemeenheid en op zelfzorg en sociaal functioneren. Redenen om geen voedingsadvies te geven hebben voornamelijk te maken met kennis en vaardigheden van de zorgverlener met betrekking tot het geven van voedingsadvies en het wetenschappelijk bewijs over de relatie tussen voeding en psychische problemen. Wanneer het gaat om het perspectief van de cliënt zijn er zowel redenen om wel als om geen voedingsadvies te geven.

### 7.3.5 Resultaten beoordeling op belangrijkheid en veranderbaarheid

Deelnemers beoordeelden de redenen in clusters 1 (voeding hangt samen met klachten), 3 (voeding verbetert gezondheid) en 4 (voeding is belangrijk voor zelfzorg en sociaal functioneren) als meest belangrijk in de beslissing om wel of geen voedingsadvies te geven, met gemiddelde (G) scores van respectievelijk 3.67, 3.68 en 3.74 (zie onderstaande figuur). Dit betekent dat de clusters met redenen om wel voedingsadvies te geven het hoogst scoren op belangrijkheid. De redenen in cluster 5 (kennis en vaardigheden van de professional) werden als minst belangrijk beoordeeld ( $G=2.75$ ) in de beslissing om wel of geen voedingsadvies te geven, gevolgd door cluster 2 (perspectief van de cliënt;  $G=2.96$ ) en cluster 6 (onduidelijkheid over evidentie belang van voeding;  $G=3.00$ ). De scores op veranderbaarheid waren over het algemeen laag (rond het schaal midden). Kennis en vaardigheden van de zorgverlener (cluster 5) werd het hoogst beoordeeld op veranderbaarheid ( $G=3.18$ ), gevolgd door cluster 1 ( $G=3.09$ ) en cluster 3 ( $G=3.07$ ). Clusters 2, 4 en 6 scoorden het laagst op veranderbaarheid met gemiddeldes van 2.96, 2.98 en 2.19. Bij beoordeling op veranderbaarheid moet er wel rekening mee worden gehouden dat slechts 24 deelnemers deze dimensie beoordeelden.



### Grafische weergave van de clusters en scores op belangrijkheid en veranderbaarheid

**Benamingen clusters.** Cluster 1: Voeding hangt samen met klachten, Cluster 2: Perspectief cliënt, Cluster 3: Voeding verbetert gezondheid, Cluster 4: Voeding is belangrijk voor zelfzorg en sociaal functioneren, Cluster 5: Kennis en vaardigheden professional, Cluster 6: Onduidelijkheid over evidentie belang van voeding. **Legenda clusters:** de lagen in de clusters geven de gemiddelde score van het cluster weer. Hoe meer lagen, hoe hoger de gemiddelde score. Belangrijkheid en veranderbaarheid werden gemeten op een schaal van 1 tot 5.

## 7.4 Reflectie en conclusies

Uit deze studie onder een gemengde groep van zorgprofessionals die betrokken zijn bij de behandeling van mensen met psychische aandoeningen blijkt dat een aanzienlijk deel regelmatig of vaak voedingsadviezen geeft in de behandeling/begeleiding van zijn/haar cliënten. De voedingsadviezen betreffen vooral algemene adviezen over gezond en regelmatig eten. Het zijn daarmee vooral leefstijladviezen en niet-specifieke voedingsadviezen. De belangrijkste redenen om voedingsadvies te geven hebben te maken met de opvatting dat er een relatie kan zijn tussen voeding en de psychische klacht, dat voeding een gunstig effect kan hebben op gezondheid en algemeen welbevinden en dat voeding belangrijk is in het kader van zelfzorg en sociaal functioneren. Onduidelijkheid over het wetenschappelijke bewijs voor de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen, eigen kennis en vaardigheden om voedingsadvies te kunnen geven en factoren die te maken hebben met de cliënt bleken minder belangrijke categorieën van redenen om wel of geen voedingsadvies te geven.

De voedingsadviezen die worden gegeven zijn in lijn met de adviezen over voeding die zijn beschreven in zorgstandaarden en richtlijnen. Regelmatig en gezond eten zijn onderdeel van leefstijladviezen die worden gezien als basis- en eerste-stap interventies bij verschillende psychische aandoeningen (zie Hoofdstuk 6. Voedingsadviezen in zorgstandaarden en richtlijnen).

Opvallend is dat onduidelijkheid over de evidentie voor de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen niet belangrijk is in de afweging om wel of geen voedingsadvies te geven. Aangezien wel redenen waren gegenereerd die te maken hebben met onduidelijkheid over de evidentie, wordt het punt van gebrek aan of onduidelijkheid in de evidentie wel herkend. Dat onduidelijkheid over de evidentie niet direct een barrière lijkt te zijn voor het geven van voedingsadvies kan ermee te maken hebben dat de voedingsadviezen die worden gegeven (en die in zorgstandaarden en richtlijnen staan beschreven) niet heel specifiek zijn, maar meer algemene richtlijnen zijn die voor iedereen gelden. Daarnaast is regelmatig en gevarieerd eten belangrijk in het kader van een goede dagstructuur, wat los staat van een relatie tussen voedingsinname en psychische aandoeningen.

Hoewel een flink aantal redenen ( $n=25$ ) was gegenereerd met betrekking tot kennis en vaardigheden (of vooral gebrek daaraan) van de zorgprofessional, scoorde het cluster met deze factoren niet hoog op belangrijkheid in de afweging om wel of geen voedingsadvies te geven. Dat is opvallend, omdat het succesvol bevorderen van een gezond en regelmatig eetpatroon specifieke kennis en vaardigheden vereist, juist bij mensen met psychische aandoeningen. Een mogelijke reden voor de lage score is dat de deelnemers zich voldoende kundig en vaardig voelden. In deze studie is geen inzicht verkregen in hoe kundig en vaardig zorgverleners zich voelen in het geven van voedingsadvies. Meer inzicht hier-



in kan helpen om te bepalen of ondersteuning in het geven van voedingsadvies en in het begeleiden van cliënten naar succesvolle gedragsverandering, of meer doorverwijzing naar diëtisten zinvol is.

Hoewel de resultaten van deze studie enig inzicht geven in de mate waarin voedingsadvies wordt gegeven in de huidige zorgpraktijk, welke voedingsadviezen dat zijn en wat redenen zijn om wel of geen voedingsadvies te geven, zijn er verschillende beperkingen waarmee rekening moet worden gehouden. Ten eerste heeft een relatief kleine groep zorgprofessionals meegedaan. Aangezien deelname aan het onderzoek vrijwillig was en een brede wervingsstrategie werd ingezet, zijn de mensen die mee hebben gedaan waarschijnlijk meer dan gemiddeld geïnteresseerd in de rol van voeding in de behandeling van psychische aandoeningen. De resultaten kunnen daarom niet worden gegeneraliseerd naar andere groepen. Ten tweede was het grootste deel van de deelnemers psycholoog. In welke mate andere zorgverleners of behandelaren zoals psychiaters voedingsadvies geven is niet in beeld gebracht. Ten derde hebben de gevonden resultaten met name betrekking op de behandeling/begeleiding van volwassenen met psychische aandoeningen, aangezien de meeste deelnemers werkten met die doelgroep. Of en welke voedingsadviezen specifiek aan kinderen of adolescenten worden gegeven kan hieruit niet worden afgeleid. Als laatste was de respons op de beoordeling op veranderbaarheid laag. Om die reden is deze dimensie niet meegenomen in de interpretatie van de resultaten.

Samenvattend kan gezegd worden dat dit onderzoek een eerste inzicht heeft gegeven in de mate waarin voedingsadvies wordt gegeven in de huidige zorgpraktijk, welke voedingsadviezen worden gegeven en wat redenen zijn om wel of geen voedingsadviezen te geven. Om specifiek inzicht te krijgen in wat er in de huidige zorgpraktijk gebeurt en of behandelaren zoals psychiaters voedingsadvies geven is verder onderzoek nodig. Ook is meer onderzoek nodig naar de kennis en vaardigheden van zorgprofessionals om voedingsadvies te geven. Op basis van aanvullend onderzoek kan worden bepaald of het zinvol is om scholing en ondersteuning aan te bieden in het geven van voedingsadvies en het begeleiden van cliënten naar succesvolle gedragsverandering.

## Referenties

1. Trochim, W. and M. Kane, Concept mapping: an introduction to structured conceptualization in health care. *International Journal for Quality in Health Care*, 2005. 17: p. 187-191.
2. Stoyanov, S., et al., Concept mapping-An effective method for identifying diversity and congruity in cognitive style. *Evaluation and Program Planning*, 2017. 60: p. 238-244.
3. Trochim, W.M.K., An introduction to concept mapping for planning and evaluation. *Evaluation and Program Planning*, 1989. 12: p. 1-16.
4. <http://www.conceptsystems.com>.

## Overzicht clusters en redenen binnen de clusters

### Cluster 1 Voeding hangt samen met klachten

- Er is een verband tussen psychische klachten en voedingspatroon
- Gezondheid van de darmen heeft invloed op mentale processen
- Een goede voedingstoestand draagt bij aan psychisch welbevinden
- Voeding is nodig om te kunnen functioneren
- De invloed van voeding op stemming is soms groot
- Het microbiom is van belang voor gedrag en welbevinden en dat valt met voeding te beïnvloeden
- Cafeïne kan angstklachten van cliënten verergeren
- Ongezond eten heeft een negatieve invloed op de mentale gezondheid
- Gezond eten kan helpen om je beter te voelen
- Vitamine B kan van invloed zijn op psychische problematiek
- Regelmatig eten is belangrijk bij depressie en trauma
- Gezonde voeding kan de slaapkwaliteit verbeteren
- Er zijn veel praktijkverhalen over de positieve invloed van voeding op psychische kwetsbaarheid
- Ontbijten is belangrijk om goed te kunnen functioneren
- Veel frisdrank en/of energiedrankjes drinken is niet bevorderlijk voor de psychische klachten
- Te lage inname van bepaalde voedingsstoffen kan van invloed zijn op depressie of bipolaire stoornissen
- Bepaalde voeding kan somatische klachten veroorzaken die tot angst of paniek kunnen leiden
- Voedingsadvies kan ondersteunend zijn in de behandeling
- Er zitten risico's aan energiedrankjes

- De rol van voeding bij psychische problemen wordt onderschat
- De negatieve impact van sommige voedingsmiddelen is algemeen bekend
- Als er een duidelijke link met de problematiek is
- Voeding moet onderdeel uitmaken van de anamnese, omdat het samen kan hangen met psychisch welbevinden
- Clienten moeten weten dat alcohol een relatie heeft met angst en depressie
- Een ongezond eetpatroon kan klachten in stand houden
- Het overslaan van eten is niet gezond
- Algemene gezonde voeding is belangrijk bij welke vorm van klachten dan ook (zowel somatisch als psychisch)
- Er is voldoende evidentie voor het effect van voeding op psychische stoornissen
- Depressieve klachten zijn soms het gevolg van vitamine D deficiëntie
- Ongezond eten kan het effect van therapie negatief beïnvloeden

#### **Cluster 2 Perspectief cliënt**

- De cliënt moet ervoor openstaan
- Als cliënten geen problemen hebben op dit vlak is het niet nodig
- Cliënten hebben onvoldoende kennis over gezonde voeding
- Er moet voldoende rust zijn in de situatie van cliënten
- Als de cliënt er geen specifieke hulpvraag naar heeft
- Cliënten hebben geen kennis over de invloed van voeding op stemming
- De cliënt vraagt gericht naar voedingsadvies
- Het werkt druk/stress verhogend voor cliënten
- Voor cliënten met weinig geld is het niet mogelijk om hieraan te voldoen
- Als cliënten een te sterke focus op voeding en afvallen hebben
- Als de cliënt niet voor voedingsadvies komt, dan doet hij/zij er ook niets mee
- Ik wil interesse wekken voor een gezonde leefstijl
- Als cliënten onvrede hebben over hun lichaam(sbeeld)

#### **Cluster 3 Voeding verbetert gezondheid**

- Overeten of juist te weinig eten kan een indicatie zijn voor verminderd welbevinden
- Het kan helpen bij het ontwikkelen van een beter zelfbeeld/zelfwaardering
- Voeding kan bijdragen aan afname van lichamelijke klachten
- Cliënten moeten uitleg krijgen over de relatie tussen voeding en psychische stoornissen
- Een gezond voedingspatroon is onderdeel van de training/behandeling
- Gezond en regelmatig eten is een parameter voor verbetering van de klachten
- De psychische klacht kan zelfzorg, waaronder voeding, ondermijnen (disfunctioneren)
- Als de psychische aandoening gepaard gaat met eetproblemen
- Voedingssuppletie is enkel zinvol voor cliënten met een deficiëntie
- Psychische klachten hebben invloed op de voedingsbehoefte
- Voedingsadvies kan ondersteunen bij bijwerkingen van medicatie, zoals aankomen van antipsychotica

#### **Cluster 4 Voeding is belangrijk voor zelfzorg en sociaal functioneren**

- Gezond en regelmatig eten draagt bij aan goede zelfzorg
- Voeding is een sociaal gebeuren en kan een positief effect hebben
- Door gezond te eten vergroten cliënten hun zelfredzaamheid en pakken de controle terug
- Regelmatig en gezond eten vergroot de kans op deelname aan het "normale leven"
- Eten en eten bereiden is aandacht geven aan jezelf (en anderen)
- Samen (gezond) eten kan helpen meer sociale interactie aan te gaan
- Als cliënten overgewicht of andere lichamelijke risico's hebben
- Medicatie bij psychische problemen kan eetlust en stoelgang beïnvloeden
- Medicatie bij psychische problemen kan zorgen voor gewichtstoename of een verhoging van de angst voor gewichtstoename

#### **Cluster 5 Kennis en vaardigheden professional**

- Ik voel mij er onzeker over
- Ik weet niet waar ik me moet bijscholen
- Ik ben er niet voor opgeleid
- Ik voel me niet bekwaam
- Het ligt buiten mijn vakgebied
- Ik wil eerst een evidence-based cursus volgen
- Ik beschik over onvoldoende kennis over voeding
- Ik durf niet door te vragen bij cliënten met overgewicht
- Ik weet onvoldoende over de evidentie
- Het hoort niet bij mijn expertise
- Bijscholing is een voorwaarde
- Ik vind het moeilijk om cliënten te motiveren
- Ik vind dat ik voldoende kennis moet hebben
- Ik beschik over onvoldoende expertise
- Ik ben er onvoldoende in getraind
- Het hoort niet bij mijn taak

- Ik vind het moeilijk
- Voedingsadvies moet door een deskundige op dat gebied worden gegeven
- Er is meer advies nodig over hoe cliënten meer kennis krijgen
- Er is geen tijd voor in een consult
- Ik krijg er geen vergoeding voor
- Ik vind andere thema's belangrijker bij de behandeling
- Ik heb er goede ervaringen mee
- Voedingsadvies past bij de leefstijladviezen die ik cliënten al meegeef
- Familieleden moeten op de voeding van de cliënt letten

**Cluster 6 Onduidelijkheid over evidentie belang van voeding**

- Er is veel onkunde over wat goede voeding is
  - Ik denk dat het niet effectief is
  - Er bestaan veel fabels over voeding
  - Voeding hoort onderdeel te zijn van diagnostiek om mogelijke problemen rond voeding te identificeren
  - Sommige mensen eten zo ongezond (eenzijdig) dat behandeling zonder voedingsadvies geen zin heeft
  - Er is onvoldoende evidentie
  - Eten is vaak een probleem bij autisme
  - Wetenschappelijke resultaten spreken elkaar tegen
  - Er moet voldoende evidentie zijn
-



# 8

## **Samenvatting, kennisintegratie en aanbevelingen voor onderzoek en praktijk**



## 8.1 Inleiding

In de voorgaande hoofdstukken van deze kennissynthese is 1) een breed overzicht gegeven van de huidige wetenschappelijke kennis over de relatie tussen voeding en het ontstaan en beloop van psychische aandoeningen in drie levensfasen, 2) in kaart gebracht welke voedingsadviezen zijn opgenomen in Nederlandse zorgstandaarden en richtlijnen voor preventie en behandeling van de psychische aandoeningen die in deze kennissynthese centraal staan, en 3) geëxploreerd of en welke voedingsadviezen in de huidige zorgpraktijk worden gegeven en wat redenen van zorgprofessionals zijn om wel of geen voedingsadvies te geven aan patiënten met psychische aandoeningen. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen uit de verschillende onderdelen van de kennissynthese samengevat en geïntegreerd, en doen wij aanbevelingen voor de praktijk en voor verder onderzoek.

De drie levensfasen die werden onderscheiden zijn het vroege leven (prenataal en kinderleeftijd), de adolescentie (12–25 jaar) en de volwassenheid (>25 jaar). In de kennissynthese stonden de aandoeningen ADHD en ASS (alleen bij kinderen), angststoornissen, depressieve stoornissen en psychotische stoornissen centraal. Met betrekking tot voeding werden voedingspatronen, meervoudig onverzadigde vetzuren (N-3 en N-6 vetzuren) en een selectie van vitaminen en mineralen onderzocht.

Het overzicht van de huidige wetenschappelijke kennis over de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen is gebaseerd op systematisch onderzoek van de internationale wetenschappelijke literatuur. In dit systematische literatuuronderzoek werden zowel studies opgenomen die de relatie bestuderen tussen blootstelling aan voedingspatronen/nutriënten en het ontstaan of beloop van psychische klachten of aandoeningen, als studies die het effect onderzoeken van voedingsinterventies (aanpassing van voedingspatroon, vetzuur- of vitaminesuppletie) in de behandeling van vroege klachten of een reeds gediagnosticeerde stoornis (Hoofdstukken 2–5). Voor het in kaart brengen van voedingsadviezen in zorgstandaarden en richtlijnen werden Nederlandse zorgstandaarden en richtlijnen voor preventie en behandeling van de geselecteerde aandoeningen geanalyseerd (Hoofdstuk 6). Om inzicht te krijgen in de mate waarin voedingsadviezen worden toegepast in de zorgpraktijk en wat redenen zijn om wel of geen voedingsadvies te geven aan mensen met psychische aandoeningen is een group concept mapping (GCM) studie onder zorgprofessionals uitgevoerd (Hoofdstuk 7).

## 8.2 Samenvatting van de belangrijkste bevindingen

### 8.2.1 Relatie voeding en psychische aandoeningen

Onderstaand volgt een samenvatting per levensfase (prenataal en kinderleeftijd, adolescentie en volwassenheid) van de belangrijkste bevindingen uit het systematische literatuuronderzoek. Voor iedere levensfase worden per psychische aandoening de belangrijkste bevindingen voor voedingspatronen, vetzuren en eventueel vitaminen en mineralen in relatie tot die aandoening weergegeven.

#### **Prenataal en kinderleeftijd**

##### **• Prenatale blootstelling en psychische aandoeningen in de kinderleeftijd**

Het aantal studies naar de relatie tussen voedingsinname van de moeder tijdens de zwangerschap en ADHD, ASS en depressie in de kinderleeftijd is nog beperkt. Een betere dieetkwaliteit van de moeder hangt mogelijk samen met een lager risico op alle drie de aandoeningen in de kindertijd, maar in het algemeen is er nog weinig inzicht in de relatie tussen het voedingspatroon van de moeder tijdens de zwangerschap en psychische aandoeningen bij het kind. Ook is er nog weinig inzicht in de relatie tussen vetzuurinname tijdens de zwangerschap en het ontwikkelen van psychische aandoeningen bij het kind. Wat betreft de micronutriënten is het meeste onderzoek uitgevoerd naar de relatie tussen foliumzuurinname en ASS en tussen vitamine D-inname en ASS en ADHD. Een hogere foliumzuurinname tijdens de zwangerschap lijkt samen te hangen met een lager risico op ASS bij het kind. Het gebruik van multivitaminen tijdens de zwangerschap hangt mogelijk samen met het minder vaak voorkomen van ASS. Ook is er mogelijk een associatie tussen een hogere vitamine D status

van de moeder tijdens de zwangerschap en het minder vaak voorkomen van ASS bij het kind. Voor een relatie tussen vitamine D status van de moeder en ADHD bij het kind is geen eenduidig bewijs.

- **Voeding van het kind en ADHD**

Gezondere voeding (gezondere voedingsmiddelen en gezonder dieetpatroon) hangt mogelijk samen met een lagere kans op ADHD/lagere ADHD-symptoom scores, terwijl ongezonde voedingspatronen mogelijk samenhangen met een hogere kans op ADHD/hogere ADHD-symptoom scores. Hiervoor is echter nog geen sterk bewijs. Wel werd sterk bewijs gevonden voor de afwezigheid van een verband tussen suikerinname en ADHD-symptomen. Een veel onderzocht dieet in relatie tot ADHD is het eliminatie- of few-food dieet. Er is slechts zeer zwak bewijs dat het few-food/eliminatiedieet leidt tot minder ADHD-symptomen.

Naar het effect van N-3 vetzuursuppletie op ADHD-symptomen is relatief veel onderzoek gedaan. Op basis van dat onderzoek is er sterk bewijs dat N-3 vetzuursuppletie een gunstig effect kan hebben op ADHD-symptomen. Er is nog onvoldoende bewijs voor een effect van suppletie met vitamines en mineralen op ADHD-symptomen.

- **Voeding van het kind en ASS**

Er is nog weinig consistent bewijs voor een associatie tussen voedingspatronen, N-3 vetzuren en vitamines en ASS-symptomen bij kinderen, terwijl tamelijk veel onderzoek is gedaan naar deze relaties.

- **Voeding van het kind en depressieve stoornissen**

Bij kinderen zijn nog nauwelijks studies beschikbaar waarin de relatie tussen voedingspatronen, vetzuren en vitamines/mineralen en depressieve klachten of depressieve stoornissen is onderzocht. Wel zijn er enkele studies die depressieve klachten meenemen als onderdeel van mentale gezondheid. Uit het beperkt beschikbare onderzoek blijkt dat er mogelijk een associatie is tussen ongezondere voeding en meer mentale problemen, waaronder depressieve klachten. Het gaat hierbij vooralsnog om zeer zwak bewijs.

## **Adolescenten**

- **Depressieve stoornissen**

De beschikbare studies naar de relatie tussen voeding en depressieve klachten of stoornissen zijn vrijwel allemaal uitgevoerd onder gezonde adolescenten en bestaan voor een groot deel uit studies met een cross-sectioneel onderzoeksdesign. De beschikbare studies lieten vrij consistent zien dat gezonde voedingspatronen samenhangen met minder depressieve klachten, terwijl ongezonde voedingspatronen samenhangen met meer depressieve klachten. Dit patroon werd niet consistent gevonden voor inname van specifieke gezonde voedingsgroepen (groente, fruit, vis). Mogelijk is er wel een relatie tussen een hogere inname van ongezonde voedingsgroepen (snacks, fastfood) en meer depressieve klachten, maar dit is gebaseerd op zeer zwak bewijs uit voornamelijk cross-sectioneel onderzoek.

Er is nog te weinig onderzoek beschikbaar om conclusies te kunnen trekken over de relatie tussen N-3 en N-6 vetzuurinname via de voeding en depressieve klachten of stoornissen en over het effect van N-3 en N-6 vetzuursuppletie in de preventie of behandeling van depressieve stoornissen. Ditzelfde geldt voor vitamine- en mineraleninname via de voeding en vitamine- en mineralensuppletie.

- **Angststoornissen**

Met betrekking tot angststoornissen was slechts een beperkt aantal studies beschikbaar, waardoor het niet mogelijk is om conclusies te trekken over de relatie tussen voedingspatronen, vetzuren, vitamines en mineralen en angstklachten of angststoornissen. De beschikbare studies betroffen vaak studies waarin angstklachten als secundaire uitkomstmaat waren meegenomen in studies met depressie als primaire uitkomstmaat. Angstklachten of angststoornissen werden daarbij vaak niet optimaal gemeten.

- **Psychotische stoornissen en UHR**

Bij psychotische stoornissen is het meeste onderzoek gedaan naar het effect van N-3 en N-6 vetzuursuppletie op de ontwikkeling van de stoornis, of op een verhoogd risico daarop (UHR). De resultaten van het zeer beperkte aantal studies hiernaar zijn niet consistent, waardoor nog geen duidelijke conclusies kunnen worden getrokken.

## **Volwassenen**

- **Depressieve stoornissen**

Bij volwassenen werd matig sterk tot zeer sterk bewijs gevonden dat een gezond voedingspatroon samenhangt met een lager risico op depressieve klachten en depressieve stoornissen in de algemene populatie. Er werd geen sterk bewijs gevonden voor een associatie tussen een ongezond voedingspatroon en een hoger risico op depressieve klachten of een depressieve stoornis in de algemene populatie. Het bewijs voor een gunstig effect van voedingsinterventies in de behandeling van depressieve klachten of een depressieve stoornis is nog beperkt. Er is vooral gebrek aan goed gecontroleerde trials met goed geïmplementeerde voedingsinterventies. Er werden geen eenduidige associaties gevonden tussen voedingspatronen en risico op depressie rondom de zwangerschap. Er werd (zeer) sterk bewijs gevonden dat N-3 vetzuursuppletie effectief kan zijn in het verminderen van depressieve klachten in de behandeling van patiënten met een depressieve stoornis. Voor het effect van N-3 vetzuursuppletie op het verminderen van depressieve klachten wanneer er geen formele diagnose depressieve stoornis is, bestaat nog geen consistent bewijs. Er is geen consistent bewijs dat inname van N-3 vetzuren via de voeding of N-3 vetzuursuppletie samenhangt met het risico op het ontwikkelen van depressieve klachten of een depressieve stoornis bij gezonde volwassenen. Bij zwangere vrouwen lijken dezelfde patronen aanwezig te zijn (N-3 vetzuursuppletie kan effectief zijn in de behandeling van een depressieve stoornis tijdens de zwangerschap, maar N-3 vetzuursuppletie is niet effectief in het voorkomen van postnatale depressie), maar over het algemeen is er nog te weinig evidentie beschikbaar om daar sterke conclusies over te kunnen trekken. Over het effect van N-3 vetzuursuppletie in de behandeling van bipolaire stoornis zijn nog te weinig studies beschikbaar om een conclusie te kunnen trekken.

- **Angststoornissen**

De beschikbare studies naar de relatie tussen voedingspatronen en angststoornissen laten geen eenduidige associaties zien. Er zijn geen duidelijke aanwijzingen dat voedingspatroon samenhangt met het risico op angstklachten of angststoornissen. Ook zijn er geen aanwijzingen voor een eenduidige associatie tussen de inname van N-3 vetzuren via de voeding en angstklachten in de algemene populatie, noch voor een gunstig effect van voedingsinterventies of N-3 vetzuursuppletie in het verminderen van klachten bij mensen met angstklachten of een angststoornis.

- **Psychotische stoornissen**

Onderzoek naar de relatie tussen voedingspatronen, N-3 vetzuren, vitamines en mineralen en psychotische stoornissen is zeer schaars. Er werden geen consistente associaties gevonden tussen voedingspatronen/nutriënten en het verminderen van psychotische klachten of psychotische stoornissen. Er werden geen studies gevonden naar voedingspatronen en nutriënten in relatie tot het ontstaan van psychotische stoornissen.

## **Kwantiteit en kwaliteit van de beschikbare studies**

Het meeste onderzoek is gedaan onder volwassenen en daarbinnen naar voedingspatronen en N-3 vetzuren in relatie tot depressieve stoornissen. Bij kinderen is ook een substantiële hoeveelheid studies beschikbaar. Dit betreft voornamelijk onderzoek naar voeding in relatie tot ADHD en ASS. In deze kennisynthese is duidelijk geworden dat voor de levensfase adolescentie het minste onderzoek beschikbaar is.

Niet alleen werden voor volwassenen de meeste studies gevonden, ook waren voor deze levensfase meer studies beschikbaar met een sterker onderzoeksdesign. Door de grote hoeveelheid studies bij volwassenen kon ervoor worden gekozen om alleen studies met een sterk onderzoeksdesign (me-



ta-analyse, systematische reviews, prospectieve/longitudinale studies en RCT's) te includeren. Bij de adolescenten werden voornamelijk studies met een zeer zwak onderzoeksdesign (cross-sectioneel) gevonden, hoewel er ook een aantal longitudinale cohortstudies en RCT's beschikbaar waren. Bij kinderen werd ook een groot aantal studies gevonden met een zwak tot zeer zwak onderzoeksdesign. Daarnaast was van veel studies met een sterker onderzoeksdesign bij adolescenten en kinderen de kwaliteit laag, doordat zowel de voedingsinname als de psychische klachten suboptimaal werden gemeten. Bij kinderen was de kwaliteit van veel studies beperkt doordat veel verschillende meetinstrumenten gebruikt werden om een uitkomst als ADHD of ASS te meten en doordat studies vaak meerdere (deel-) uitkomstmaten onderzochten. Dit beperkt de mogelijkheid om sterke conclusies te trekken.

### 8.2.2 Voedingsadvies in zorgstandaarden en behandelrichtlijnen

Voor het overzicht van voedingsadviezen in zorgstandaarden en behandelrichtlijnen werd een inhoudsanalyse uitgevoerd van de in Nederland beschikbare zorgstandaarden en richtlijnen voor ADHD en ASS bij kinderen, depressieve stoornissen, angststoornissen en psychotische stoornissen. In deze inhoudsanalyse zijn GGZ-zorgstandaarden, NHG-standaarden, Multidisciplinaire richtlijnen, richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie en JGZ-richtlijnen betrokken. Ook werden de richtlijnen voor gezonde voeding van de Gezondheidsraad en de multidisciplinaire richtlijnen leefstijladvies bij mensen met ernstige psychische aandoeningen geanalyseerd. In de zorgstandaarden en richtlijnen werd systematisch gezocht naar passages over voeding, voedingsadvies, N-3 vetzuren, vitaminen en mineralen.

In de zorgstandaarden en richtlijnen worden weinig concrete voedingsadviezen beschreven. De voedingsadviezen die worden gegeven zijn voornamelijk leefstijladviezen.

In de zorgstandaarden en richtlijnen voor depressieve stoornissen, bipolaire stoornissen en angststoornissen wordt aangegeven dat leefstijladvies en zorgen voor een goede dagstructuur belangrijke eerste-stap interventies zijn in de preventie en behandeling van deze aandoeningen. Voedingsadvies wordt hierin soms expliciet genoemd. Het gaat dan met name over generiek advies om gezond en regelmatig te eten. Het geven van voedingsadvies wordt ook aanbevolen in het kader van het stimuleren van zelfzorg en het bevorderen van zelfregie door de patiënt. In de richtlijnen voor schizofrenie en bipolaire stoornissen wordt ook het belang van het geven van leefstijladvies (waaronder gezonde voeding) onderstreept, met als doel het beschermen van de fysieke gezondheid.

In sommige zorgstandaarden en richtlijnen wordt het belang van voedingsadvies benadrukt in het kader van medicatiegebruik. Zo wordt bijvoorbeeld aangegeven dat een tyramine-arm dieet moet worden geadviseerd bij gebruik van MAO-remmers, in verband met mogelijke interactie tussen tyramine en MAO-remmers. Daarnaast wordt aangegeven dat leefstijladvies belangrijk is om gewichtstoename bij gebruik van anti-psychotica te voorkomen.

In de zorgstandaarden en richtlijnen voor kinderen en jeugdigen worden geen voedingsadviezen beschreven, met uitzondering van de richtlijnen voor angststoornissen. Daarin wordt aangegeven dat het gebruik van energiedrankjes moet worden afgeraden.

In de zorgstandaarden en richtlijnen voor ADHD wordt expliciet benoemd dat eliminatiediëten, het vermijden van kleur- en smaakstoffen en vetzuur-suppletie niet worden aanbevolen. In de zorgstandaarden en richtlijnen voor ASS wordt expliciet genoemd dat behandeling met hoge doseringen vitaminen niet wordt aanbevolen en dat er onvoldoende bewijs is voor het inzetten van eliminatiediëten bij ASS.

Alleen in de GGZ-zorgstandaard depressieve stoornissen wordt beschreven dat N-3 vetzuren een behandelingsmogelijkheid kunnen zijn voor volwassenen met een depressie onder specifieke (niet gedefinieerde) omstandigheden. In de GGZ-zorgstandaard depressieve stoornissen en de richtlijnen voor depressie bij kinderen wordt ook aangegeven dat behandeling met N-3 vetzuren kan worden overwogen bij een lichte tot matige depressie, als ouders terughoudend zijn met het starten van een psychologische behandeling, of als aanvulling op psychologische behandeling.

## 8.2.3 Toepassing van voedingsadvies in de zorgpraktijk

In de GCM-studie, waarin werd onderzocht welke voedingsadviezen in de zorgpraktijk worden gegeven en wat redenen zijn om wel of geen voedingsadvies te geven aan mensen met psychische problemen, gaven deelnemende zorgprofessionals aan hoe vaak ze voedingsadviezen geven en welke voedingsadviezen dat zijn. Vervolgens gaven de deelnemers redenen voor het wel of niet geven van voedingsadvies aan cliënten met psychische aandoeningen, brachten ze de redenen onder in zelf samengestelde clusters en beoordeelden ze de redenen op belangrijkheid en veranderbaarheid. In totaal deden 89 zorgprofessionals mee aan dit onderzoek. Het grootste deel van de deelnemers was psycholoog of psychotherapeut. De meeste deelnemers werkten met volwassenen met verschillende psychische aandoeningen.

Uit de GCM-studie bleek dat een groot deel van de deelnemende zorgprofessionals regelmatig of vaak voedingsadvies geeft. De meest genoemde voedingsadviezen betroffen leefstijladviezen zoals regelmatig eten, gezond eten (volgens de schijf van vijf) en het beperken van inname van cafeïne en energiedrankjes. Er werden geen specifieke voedingsadviezen genoemd.

De belangrijkste redenen om voedingsadvies te geven vielen uiteen in drie clusters van redenen. Eén van de clusters bestond uit opvattingen dat ongezonde voeding samen kan hangen met de psychische klachten of deze kunnen versterken en dat gezonde voeding belangrijk is om te kunnen functioneren en je goed te voelen. Het tweede cluster omvatte redenen die te maken hebben met de positieve effecten van gezond eten, zoals het verminderen van lichamelijke klachten en het voorkomen van gewichtstoename bij medicatiegebruik. Het derde cluster bestond uit redenen die te maken hadden met de opvatting dat gezond en regelmatig eten positieve effecten heeft voor zelfzorg en sociaal functioneren.

Drie andere clusters die werden gekarakteriseerd als “perspectief van de cliënt”, met daarbinnen barrières bij de cliënt, “kennis en vaardigheden van de professional” en “evidentie voor de relatie tussen voeding en psychische klachten” bevatten vooral redenen om geen voedingsadvies te geven. Deze clusters werden door de deelnemers als minder belangrijk beoordeeld in de afweging om wel of geen voedingsadvies te geven.

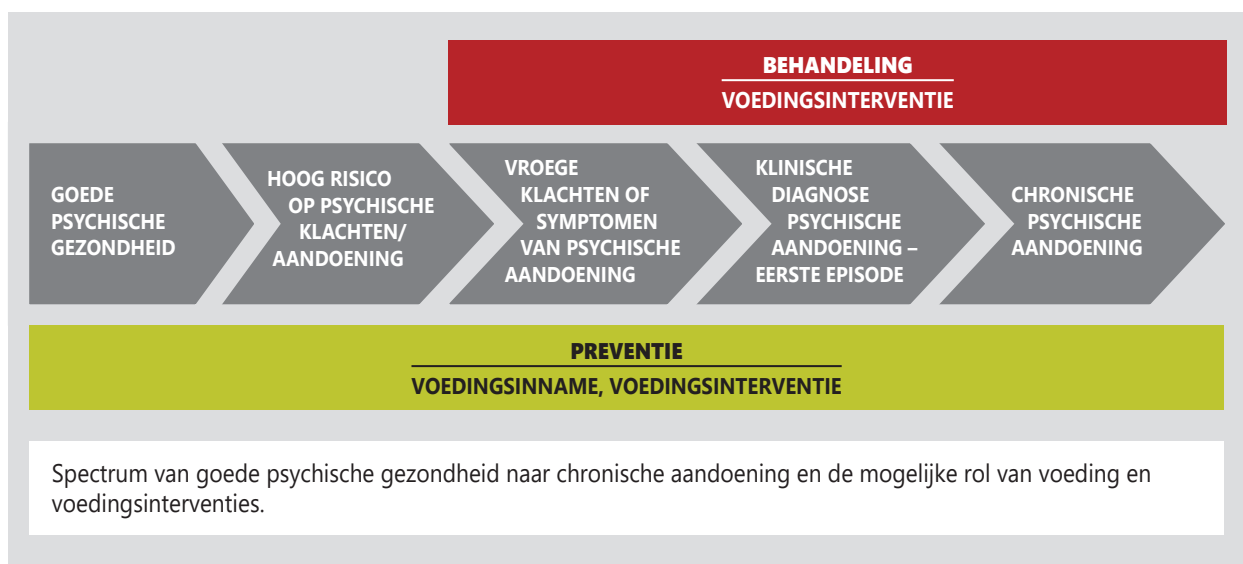
## 8.3 Integratie

### 8.3.1 Stand van de kennis

Hoewel er, vooral bij volwassenen, veel onderzoek is gedaan naar de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen, zijn er nog relatief weinig duidelijke en consistente associaties aan te wijzen tussen voedingspatronen of nutriënten en het ontstaan en beloop van psychische aandoeningen. Ook is er nog weinig sterke evidentie over het effect van voedingsinterventies op psychische klachten. Dit wil echter niet zeggen dat voeding niet belangrijk is in relatie tot psychische aandoeningen. Het wil wel zeggen dat nog onvoldoende is uitgezocht op welk moment, voor wie, en onder welke omstandigheden voeding of voedingsinterventies een rol spelen. Er zijn nog veel kennishiaten die door middel van verder onderzoek kunnen worden ingevuld.

Op basis van het onderzoek onder volwassenen lijken gezonde voedingspatronen samen te hangen met een lagere kans op het ontwikkelen van depressieve klachten of een depressieve stoornis. Daarnaast lijkt N-3 vetzuursuppletie effectief te kunnen zijn in de behandeling van een depressieve stoornis. Bij kinderen en adolescenten bestaan deze associaties mogelijk ook, maar in die levensfasen zijn ze nog minder goed onderzocht. N-3 vetzuursuppletie kan eveneens een rol spelen in het verminderen van ADHD-symptomen bij kinderen.

Gezonde voedingspatronen lijken daarmee voor depressieve stoornissen bij volwassenen een functie te kunnen vervullen in de vroege fases van het spectrum van goede mentale gezondheid tot een chronische psychische aandoening (zie figuur op pag. 105). N-3 vetzuursuppletie kan voor depressieve



stoornissen bij volwassenen en ADHD bij kinderen een rol spelen in de latere fases van dat spectrum, wanneer al een gediagnostiseerde aandoening bestaat. Voor de rol van voedingspatronen wanneer al depressieve klachten of een depressieve stoornis bestaan, of van een effect van voedingsinterventies in de behandeling van een depressieve stoornis, is nog onvoldoende evidentie beschikbaar. Voor kinderen en adolescenten is ten aanzien van depressieve stoornissen nog onvoldoende evidentie beschikbaar voor de rol van voedingspatronen en nutriënten in alle fases van het spectrum van goede psychische gezondheid tot een gediagnostiseerde aandoening. Voor de andere aandoeningen is nog onvoldoende evidentie beschikbaar voor de rol van alle voedingscomponenten (voedingspatronen en nutriënten), in alle fases in het spectrum van goede psychische gezondheid tot een chronische aandoening. Dit laatste geldt voor alle drie de levensfasen.

### 8.3.2 Levensloop

In deze kennissynthese zijn drie levensfasen onderscheiden. Psychische (on)gezondheid ontwikkelt zich gedurende de levensloop en voeding zou daar mogelijk een consistente rol in kunnen spelen. Op basis van de resultaten van deze kennissynthese kunnen we echter nog niet een levenslooperperspectief schetsen. Eén van de redenen daarvoor is dat de aandoeningen die in deze kennissynthese werden onderzocht niet volledig gelijk waren in alle levensfasen. Een andere reden is dat er nog maar weinig structureel en kwalitatief goed onderzoek gedaan is naar de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen in de vroege levensfasen (prenataal/kinderleeftijd en adolescentie). Het gebrek aan evidentie in de jonge levensfasen is een belangrijk hiaat in de bestaande wetenschappelijke kennis. Om de ziektelast ten gevolge van psychische aandoeningen te verkleinen is het juist belangrijk om inzicht te hebben in risico- en beschermende factoren in het jonge leven, waar een basis wordt gelegd voor gezondheid of ziekte in het latere leven. De prenatale en kinderleeftijd, en de adolescentie zouden bij uitstek de levensfasen zijn om te interveniëren door middel van voeding, omdat de hersenen dan volop in ontwikkeling zijn. Het is daarom belangrijk juist bij kinderen en adolescenten onderzoek uit te voeren om inzicht in het belang van voeding in het voorkomen en behandelen van psychische aandoeningen te vergroten.

Gezonde voedingspatronen lijken geassocieerd te zijn met een lagere kans op depressieve klachten en depressieve stoornissen bij volwassenen. Bij kinderen en adolescenten moet dit nog uitgebreider worden onderzocht, om ook daar sterke evidentie op te bouwen. Er kan niet van uit worden gegaan dat evidentie die voor volwassenen geldt, ook van toepassing is voor kinderen en adolescenten. Ook de effectiviteit van vetzuursuppletie en voedingsinterventies als ondersteuning bij de behandeling van psychische aandoeningen moet vooral bij kinderen en adolescenten worden onderzocht. Daarnaast

is het belangrijk om unieke en veelbelovende voedingsfactoren die bij psychische aandoeningen bij kinderen en adolescenten een rol kunnen spelen goed te onderzoeken.

### **8.3.3 Wetenschappelijke evidentie en voedingsadviezen in de zorgpraktijk**

De voedingsadviezen die worden genoemd in de zorgstandaarden en richtlijnen zijn vooral algemene leefstijlgerelateerde voedingsadviezen die gelden voor de gehele populatie. In lijn met de wetenschappelijke evidentie, worden er geen specifieke voedingsadviezen voorgeschreven. Specifieke voedingsadviezen hebben alleen betrekking op mogelijke interactie met medicatiegebruik. Hoewel gezond en regelmatig eten belangrijk is in het kader van dagstructuur en zelfzorg, is er nog geen wetenschappelijk bewijs dat gezonde voeding een effect zou hebben in de behandeling van depressieve of andere stoornissen. Uit onze GCM-studie blijkt dat de voedingsadviezen die door zorgprofessionals worden gegeven grotendeels overeenkomen met wat er in de zorgstandaarden en richtlijnen wordt aangegeven. Het betreft hier ook voornamelijk algemene en leefstijlgerelateerde voedingsadviezen.

Hoewel uit de review van de wetenschappelijke literatuur blijkt dat N-3 vetzuursuppletie effectief kan zijn in de behandeling van een depressieve stoornis bij volwassenen, wordt N-3 vetzuursuppletie alleen genoemd als behandeloptie in de GGZ-zorgstandaard voor depressieve stoornissen. Het is niet opgenomen als behandelstrategie in de richtlijnen voor behandeling van depressieve stoornissen. Wel wordt N-3 vetzuursuppletie in de GGZ-zorgstandaard en de multidisciplinaire en NVvP richtlijn depressie voor jeugd genoemd als mogelijkheid in de behandeling van kinderen met een depressieve stoornis. Uit onze literatuurstudie, waarin onderscheid is gemaakt tussen kinderen (<12 jaar) en adolescenten (12–25 jaar), blijkt echter dat het bewijs voor effectiviteit van vetzuursuppletie in de behandeling van een depressieve stoornis voor beide levensfasen nog beperkt is en van onvoldoende omvang om conclusies te kunnen trekken.

In de zorgstandaarden en richtlijnen voor de behandeling van ADHD bij kinderen is N-3 vetzuursuppletie niet opgenomen als behandeloptie. Op basis van sterk bewijs uit de systematische review van de literatuur in deze kennissynthese, zou dit wel een behandeloptie kunnen zijn.

Few-food en andere eliminatiediëten worden niet geadviseerd in de zorgstandaarden en richtlijnen voor ADHD en ASS. Dit komt overeen met de bevindingen uit onze systematische review.

## **8.4 Aanbevelingen**

### **8.4.1 Aanbevelingen voor de praktijk**

#### **Bevorderen van gezonde voedingspatronen**

Aangezien gezonde voedingspatronen samenhangen met een lagere kans op depressieve klachten en mogelijk depressieve stoornissen, is het belangrijk om gezonde voedingspatronen aan te bevelen aan de bevolking. Voor volwassenen is deze associatie aangetoond. Voor kinderen en adolescenten bestaat die associatie mogelijk ook, maar dient specifiek onderzocht te worden.

Los van een relatie met het risico op depressieve klachten of een depressieve stoornis is gezonde voeding belangrijk voor iedereen, ook voor mensen met psychische aandoeningen. Bevorderen van gezonde voeding en gezonde voedingspatronen is daarom ook belangrijk in het kader van algehele gezondheid bij deze doelgroep.

#### **N-3 vetzuursuppletie als behandeloptie**

N-3 vetzuursuppletie kan worden toegepast in de behandeling van volwassenen met een depressieve stoornis. Die optie wordt nu wel genoemd in de GGZ-zorgstandaard voor depressie, maar het is nog niet expliciet een behandeladvies en is niet opgenomen in andere richtlijnen voor behandeling van depressie. Op basis van de evidentie die is samengebracht in deze kennissynthese kan N-3 vetzuursup-

pletie als behandeloptie worden opgenomen in de richtlijnen en zorgstandaarden voor depressie bij volwassenen, als aanvulling op de behandeling met anti-depressiva.

Op basis van de evidentie die is samengebracht in deze kennissynthese kan N-3 vetzuursuppletie ook worden opgenomen als behandeladvies in de richtlijnen en zorgstandaarden voor ADHD bij kinderen.

### 8.4.2 Aanbevelingen voor onderzoek

Om de kennishiaten op te vullen is verder onderzoek nodig. In de voorgaande hoofdstukken zijn per levensfase al specifieke aanbevelingen voor verder onderzoek gedaan. In dit hoofdstuk worden overkoepelende aanbevelingen gedaan. In deze aanbevelingen zijn de resultaten van de discussies tijdens de expertmeeting op 30 november 2018 verwerkt.

1. Om een werkelijke bijdrage te kunnen leveren aan het invullen van de kennishiaten is het belangrijk om programmatisch te werken. Hiermee kan systematisch worden toegewerkt naar het beantwoorden van nog openliggende vraagstukken. Binnen een programmatische aanpak kan gegarandeerd worden dat er studies met een sterk onderzoeksdesign worden uitgevoerd, dat de studies primair zijn ontworpen om de relatie tussen voedingspatronen/nutriënten en psychische aandoeningen te bestuderen en dat studies van voldoende omvang zijn. Versnipperde studies en studies met een zwak onderzoeksdesign dragen niet bij aan het versterken van de bestaande wetenschappelijke kennis.
2. Om het inzicht in de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen te versterken is het niet altijd nodig nieuw onderzoek op te zetten. Het is belangrijk na te gaan of met behulp van bestaande goed opgezette longitudinale cohortstudies of RCT's specifieke onderzoeksvragen beantwoord kunnen worden. Ook is het in sommige gevallen mogelijk aan te sluiten bij bestaande longitudinale cohortstudies, door nieuwe vragen toe te voegen in follow-up metingen. Hergebruik van en aansluiting bij bestaande cohortstudies kan onderdeel zijn van de hiervoor beschreven programmatische aanpak.
3. Naast vergroten van het inzicht in de relatie tussen voeding/nutriënten en psychische aandoeningen is het ook belangrijk het inzicht in de onderliggende biologische of psychologische werkingsmechanismen verder te vergroten. Wanneer die werkingsmechanismen nog niet voldoende bekend zijn, is verder onderzoek naar de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen inefficiënt. Een onderwerp waar dit met name voor geldt is de relatie tussen voeding/nutriënten en angststoornissen. De bestaande studies laten (nog) geen duidelijke relaties zien tussen voeding/nutriënten en angststoornissen. Als potentiële werkingsmechanismen duidelijker zijn, kan gerichter onderzoek worden uitgevoerd naar de relatie tussen voeding en angststoornissen. Ook voor de relatie tussen voedingspatronen en depressieve stoornissen is het belangrijk het inzicht in onderliggende werkingsmechanismen te vergroten.
4. Bij onderzoek naar blootstelling aan voedingspatronen/nutriënten en effectiviteit van interventies (voedingsinterventie en suppletiestudies) is het belangrijk aandacht te besteden aan modererende factoren, zoals geslacht, leeftijd, genetische factoren, comorbiditeit en andere leefstijlfactoren. Op die manier kan inzicht worden verkregen voor wie en onder welke omstandigheden voeding/voedingsinterventies effectief kunnen zijn. Hiermee wordt een basis gelegd voor meer gepersonaliseerde toepassing van voedingsinterventies.
5. In deze kennissynthese is de relatie tussen voeding en specifieke aandoeningen onderzocht. In toekomstig onderzoek is het belangrijk voeding en voedingsinterventies als trans-diagnostische factoren te bestuderen, aangezien er veel overlap bestaat tussen symptomen van verschillende aandoeningen. Hierbij is het relevant blootstelling aan gezonde en ongezonde voedingspatronen en voedingsinterventies diagnose-overstijgend te onderzoeken en na te gaan of voeding en voedingsinterventies samenhangen met het verminderen van psychische klachten en symptomen en het (voorkomen van) transitie naar een gediagnosticeerde aandoening.

## **Prenataal**

6. In de prenatale periode is het belangrijk dat programmatisch onderzoek zich richt op het vergroten van het inzicht in de relatie tussen voedingsinname van de moeder tijdens de zwangerschap en psychische aandoeningen in de kindertijd, of later in het leven. Het gaat daarbij om het vergroten van inzicht in de rol van voedingspatronen en specifieke nutriënten zoals N-3 vetzuren en specifieke vitamines en het ontstaan van psychische problemen. De prenatale periode is een zeer belangrijke periode in de ontwikkeling van het kind en is het vroegste moment van interveniëren om psychische problemen later in het leven te voorkomen. Het is daarom van groot belang om juist voor deze cruciale periode inzicht in het belang van voedingsinname van de moeder te vergroten. Dit onderzoek kan aansluiten bij initiatieven rond het actieprogramma Kansrijke Start van het ministerie van VWS, waarin wordt onderkend dat de eerste 1000 dagen vanaf conceptie cruciaal zijn voor de ontwikkeling en kansen voor het kind. Goede voeding is ook belangrijk voor een Kansrijke Start.
7. Programmatisch onderzoek naar de invloed van voeding van de moeder op psychische aandoeningen bij het kind, kan ook worden opgezet in combinatie met onderzoek naar de relatie tussen voedingspatronen, nutriënten en voedingsinterventies tijdens de zwangerschap en het risico op het ontwikkelen van een peri- of postnatale depressie. Uit het systematische literatuuronderzoek naar de relatie tussen voedingspatronen en vetzuurinname en depressieve stoornissen rondom de zwangerschap blijkt dat de kennis op dit terrein nog versterkt kan worden. In goed opgezette cohortstudies of RCT's kan meer inzicht worden verkregen in de relatie tussen de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap en psychische problemen bij de moeder en psychische problemen bij het kind (op kinderleeftijd of in latere levensfasen).

## **Kinderleeftijd**

8. Bij kinderen is nog weinig onderzoek van goede kwaliteit beschikbaar naar de relatie tussen voedingspatronen en de drie psychische aandoeningen. Het meest onderbelicht is het onderzoek naar de relatie tussen voedingspatronen en depressieve klachten of depressieve stoornissen. Het is daarom van belang meer inzicht te krijgen in voedingspatronen bij kinderen en alle aandoeningen, maar met name met depressie. Programmatisch onderzoek kan zich richten op de rol van voeding in het voorkomen van depressieve klachten, in het terugdringen van depressieve klachten en in de behandeling van een depressieve stoornis.
9. Bij kinderen is het meeste onderzoek gedaan naar N-3 vetzuursuppletie en ADHD en ASS. Voor beide aandoeningen is het belangrijk meer en sterker opgezette studies uit te voeren, om effectiviteit aan te tonen (ASS) en om te kunnen achterhalen voor wie en onder welke omstandigheden N-3 vetzuursuppletie effectief kan zijn in preventie of vermindering van klachten (ADHD). Daarnaast is het belangrijk in programmatisch onderzoek het effect van N-3 vetzuursuppletie bij kinderen met depressieve klachten of een depressie te onderzoeken. Bij kinderen is hier nog slechts heel weinig onderzoek (één studie) naar gedaan. Dit onderzoek is juist in deze levensfase belangrijk, omdat het minder wenselijk is medicamenteuze therapie toe te passen en niet alle medicatie is goedgekeurd voor toepassing bij kinderen.

## **Adolescentie**

10. In deze kennissynthese is duidelijk geworden dat onder adolescenten het minste onderzoek is gedaan naar de relatie tussen voeding en psychische aandoeningen. Dit is een ernstige tekortkoming, aangezien veel psychische aandoeningen zich in deze levensfase voor het eerst openbaren. Het is daarom belangrijk om juist in deze levensfase inzicht te krijgen in aangrijpingspunten voor preventie, vroege interventie en effectieve niet-belastende behandelmethoden, en hier gedegen onderzoek naar uit te voeren. Programmatisch onderzoek bij adolescenten kan zich richten op het onderzoeken van de rol van voedingspatronen in het voorkómen van depressieve klachten, op het verminderen van depressieve klachten en als ondersteuning in de behandeling van een depressieve stoornis.

11. Een ander aandachtspunt voor programmatisch onderzoek onder adolescenten is het versterken van de evidentie met betrekking tot de inname van N-3 vetzuren via de voeding en het risico op depressieve klachten of een depressie stoornis, en het effect van N-3 vetzuursuppletie in de behandeling van depressieve klachten en depressieve stoornissen. Hierbij kan specifiek aandacht worden besteed aan de vraag of N-3 vetzuursuppletie effectief is, of dat voeding rijk aan N-3 vetzuren ook een gunstig effect zou kunnen hebben op depressieve klachten en depressieve stoornissen.
12. Een derde belangrijk thema voor programmatisch onderzoek bij adolescenten is onderzoek naar de effecten van N-3 vetzuursuppletie in de behandeling van UHR en psychose. N-3 vetzuursuppletie heeft potentie in het voorkomen van transitie naar psychose bij adolescenten met UHR. Het is belangrijk deze potentie verder te onderzoeken. Aangezien het onderzoek hiernaar zeer complex is, is het belangrijk een programmatische aanpak te kiezen en te werken in consortia.

### **Volwassenheid**

13. In de volwassenheid kan programmatisch onderzoek zich richten op het verder onderzoeken van de rol van voedingspatronen in het voorkomen van transitie van depressieve klachten naar een depressieve stoornis en als ondersteuning in de behandeling van een depressieve stoornis. Onderzoek naar het effect van voedingsinterventies in de behandeling van vroege symptomen of bij de behandeling van depressieve stoornissen is in opkomst, maar de bewijslast kan nog worden versterkt. In dit onderzoek is het belangrijk om het effect van pure manipulaties van de voeding of het voedingspatroon te onderzoeken en dit effect te isoleren van psychologische of andere leefstijlinterventies. Naast onderzoek naar de effectiviteit van voedingsinterventies in de behandeling van depressieve stoornissen is het ook belangrijk om te onderzoeken of bevordering van gezonde voedingspatronen ondersteunend kan zijn in de behandeling met antidepressiva.
14. Programmatisch onderzoek kan zich verder richten op de effectiviteit van N-3 vetzuursuppletie in de behandeling van een depressieve stoornis. Het bewijs voor de effectiviteit van N-3 vetzuursuppletie in de behandeling van depressieve stoornissen is gebaseerd op relatief kleine studies. Het advies is daarom de effectiviteit van N-3 vetzuursuppletie in de behandeling van een depressieve stoornis te onderzoeken in goed opgezette RCT's van voldoende omvang. In dat onderzoek is het ook belangrijk vast te stellen wat de meest optimale dosering en samenstelling van een N-3 vetzuursupplement is en voor wie N-3 vetzuursuppletie wel en niet werkt. Daarmee kan de basis worden gelegd voor gepersonaliseerde toepassing van N-3 vetzuursuppletie. Daarnaast moet programmatisch onderzoek zich richten op het verder exploreren van de effectiviteit van N-3 vetzuursuppletie in het verminderen van depressieve klachten en het voorkomen van transitie naar een depressieve stoornis bij mensen met depressieve klachten zonder klinische diagnose.
15. Uit het systematische literatuuronderzoek is gebleken dat de relatie tussen voedingspatronen en vetzuren/vetzuursuppletie in het ontstaan en beloop van psychotische stoornissen bij volwassenen nog onvoldoende is onderzocht. Gezonde voeding is wel belangrijk in het voorkomen van fysieke gezondheidsklachten bij mensen met een psychotische stoornis of andere ernstige psychische aandoeningen. Gedragsverandering is moeilijk, zeker bij deze groep patiënten. Daarom is het belangrijk om programmatisch onderzoek ook te richten op het ontwikkelen van methodieken om gezonde voeding bij deze groep patiënten te kunnen bewerkstelligen.
16. In een aantal richtlijnen en zorgstandaarden is aangegeven dat gezonde voeding geadviseerd moet worden in de behandeling van depressieve stoornissen, angststoornissen en bipolaire stoornissen. De richtlijnen bieden geen inzicht in hoe gezonde voeding bevorderd moet worden. Gedragsverandering is complex, zeker bij mensen met psychische aandoeningen. Daarom is het belangrijk te onderzoeken of er meer ondersteuning voor professionals nodig is in de begeleiding van cliënten naar succesvolle gedragsverandering.

## 8.5 Beperkingen

Deze kennissynthese heeft verschillende beperkingen waarmee rekening moet worden gehouden.

Voor het systematische literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van een brede zoekstrategie, met als doel alle beschikbare studies over de relatie tussen verschillende voedingspatronen en nutriënten en de aandoeningen die centraal stonden in deze kennissynthese, voor drie levensfasen, te identificeren. Ondanks deze brede zoekstrategie, waarmee de belangrijkste kernartikelen zijn geïdentificeerd, kunnen studies zijn gemist. Aangezien alle kernartikelen zijn opgenomen, verwachten wij niet dat mogelijk gemiste artikelen van invloed zullen zijn op de bevindingen.

Het uitgevoerde systematische literatuuronderzoek bestond deels uit een review van reviews en meta-analyses. Daarbij hebben we ervoor gekozen de resultaten van de reviews en meta-analyses kwalitatief samen te vatten. Hoewel dit een geëigende methode is in het uitvoeren van reviews van reviews, heeft dit als nadeel dat sommige originele studies vaker zijn meegeteld, omdat ze in meerdere reviews of meta-analyses zijn opgenomen. Hierdoor kunnen de resultaten van sommige studies zwaarder mee hebben geteld in het genereren van de bewijslast. In toekomstige analyses kan hiervoor worden gecorrigeerd.

Bij de indeling in sterkte van het bewijs (zie Hoofdstuk 2) zijn we uitgegaan van de sterkte van onderzoeksdesigns. Bij de systematische reviews en meta-analyses is in deze indeling geen rekening gehouden met de kwaliteit van de review of meta-analyse, waardoor verdere nuancering in sterkte van bewijs niet mogelijk was.

In de kennissynthese zijn studies opgenomen die zijn verschenen vóór 6 juli 2018. Sindsdien zijn er nieuwe studies uitgekomen, wat een update van de review noodzakelijk maakt. Voor de consistente patronen die zijn gevonden in de kennissynthese is het niet te verwachten dat de resultaten sterk zullen veranderen met het verschijnen van nieuwe studies. Nieuwere reviews en meta-analyses bevestigen de door ons gevonden patronen. Voor de minder consistente patronen of nog niet voldoende onderzochte blootstellingen kunnen nieuwe studies het inzicht wel vergroten. Dit geldt bijvoorbeeld voor studies naar het effect van voedingsinterventies in de behandeling van depressieve klachten en depressieve stoornissen bij volwassenen.

De studie naar de toepassing van voedingsadvies in de huidige zorgpraktijk en redenen om wel of geen voedingsadvies te geven was klein. De resultaten van deze studie geven enig inzicht in wat er gebeurt in de huidige zorgpraktijk, maar de resultaten kunnen niet gegeneraliseerd worden naar andere doelgroepen en settings. Om een goed beeld te krijgen van wat er in de zorgpraktijk gebeurt rondom het geven van voedingsadvies is meer onderzoek nodig.

## 8.6 Tot slot

Voeding kan een rol spelen in de preventie en behandeling van psychische aandoeningen. Gezonde voeding hangt samen met een lagere kans op depressieve klachten of een depressie in de algemene populatie en N-3 vetzuursuppletie kan effectief zijn in de behandeling van een depressieve stoornis bij volwassenen. Voor kinderen en adolescenten moeten deze relaties nog beter worden onderzocht. Ook is nog meer onderzoek nodig naar het belang van gezonde voeding als ondersteuning in de behandeling van psychische aandoeningen. Er is uitgebreid onderzoek nodig om de rol van voeding in de preventie en behandeling van psychische aandoeningen volledig in kaart te brengen. Hiervoor bevelen wij programmatisch onderzoek aan.



# Bijlagen

*Zie voor referenties in de tabellen de referentielijsten in de bijbehorende hoofdstukken.*



## **Bijlage 1**

### **Tabellen bij hoofdstuk 3**

Voeding in relatie tot psychische aandoeningen  
*Kindertijd*



**Tabel 1**  
**Meta-analyses en reviews met betrekking tot de relatie tussen prenatale voeding en ontwikkeling van ASS/ADHD.**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie- design(s)	Effect	Eind- oordeel <sup>1</sup>
Borge 2017 MA [1]	Dieet van moeder tijdens zwangerschap	Affectieve uitkomsten (externaliserend, internaliserend, sociaal-emotioneel en cognitief) <sup>1</sup>	7 P-CH, 1 CS <sup>2</sup>	Externaliserend (6 studies) $g=0.11^*$ Internaliserend (5 studies) $g=0.02$ Sociaal-emotioneel (2 studies) $g=0.20^*$ Affectieve domein totaal na trim en fill $g=0.088^*$	+
<b>Foliumzuur</b>					
Wang 2017 MA [2]	FZ	ASS	5 CS, 7 CC	FZ suppletie tijdens de zwangerschap t.o.v. geen suppletie: lagere risico op ASS $RR=0.771^*$ . Apart geanalyseerd zowel CS studies ( $RR=0.903^*$ ) en CC studies ( $RR=0.435^*$ ) sig. associatie.	+
Castro 2016 R [4]	FZ	ASS	1 P-CH, 2 CC <sup>3</sup>	2/3 studies sig. verband tussen FZ inname van de moeder en ASS bij kind (FZ inname minder ASS). 1/3 studies moeders van kinderen met ASS hebben hogere FZ supplement inname dan moeders van controlegroep.	+
Gao 2016 R [5]	FZ	ASS <sup>4</sup>	1 P-CH, 2 CC	P-CH studie diegenen die FZ namen: $aOR=0.61^*$ . CC studie diegene die $>600mg$ FZ per dag namen in 1e maand van de zwangerschap: $aOR=0.62^*$ .	+
DeVilbiss 2015 R [6]	FZ suppletie en status	ASS <sup>5</sup>	4 P-CH, 1 CC	P-CH studies: diegenen die FZ namen iets lager risico ASS en geass. met lagere SRS score. P-CH studies met status: 1 studie hogere FZ conc. hogere SRS score ( $0.6/SD^*$ ), 1 geen ass. met SRS en risico op 'waarschijnlijke ASS'. CC studie: diegenen die $>600mg$ FZ per dag namen in 1e maand van de zwangerschap: $OR=0.62^*$ .	+
<b>Vitamine D</b>					
Khoshbakt 2018 MA [3]	Vitamine D status	ADHD	3 P-CH, 1 P-CC	MA: lagere vitamine D conc. van de moeder of in de navelstreng gerelateerd aan hoger risico op het ontwikkelen van ADHD in kindertijd/adolescentie: $RR=1.4^*$ .	+

Focker 2017 R [7]	Vitamine D status	ADHD	2 P-CH	1/2 studies hogere vitamine D status bij moeder tijdens zwangerschap was geass. met lager risico op ADHD symptomen tijdens kindertijd. 1/2 studies geen verschil in navelstreng vitamine D tussen diegenen die ADHD ontwikkelden en gezonde controles	0
Mazahery 2016 R [8]	Vitamine D suppletie	ASS	1 Trial	Moeder die al kind met ASS had en vitamine D slikte tijdens zwangerschap had lagere ASS recurrence rate bij volgend kind dan in de literatuur bekend is (5 vs 20%).	0
<b>Rest</b>					
Freedman 2018 R [9]	(I) FZ (II) Fosfahidylcholine suppletie (III) Visoliesuppletie (IV) Vitamine D	Emotionele ontwikkeling en mentale ziekten	(I) 1 P-CH (II) 1 RCT (III) 1 RCT (IV) 1 P-CH <sup>6</sup>	(I) Geen FZ <10w zwangerschap genomen t.o.v. wel FZ genomen <10w zwangerschap: sig. meer problemen gemeten met CBCL op 18m (OR=1.4*) en 36m (OR=1.45*) Op 6j hadden kinderen van wie moeder FZ tijdens zwangerschap had genomen minder autistische kenmerken. (II) 6300mg Fosfahidylcholine bij 15w zwangerschap: betere CBCL aandacht (ES=0.59*) en sociaal (ES=0.79*) op 40m. (III) 800mg visolie bij 20w zwangerschap: verhoogde Connor ADHD score op 7j (ES=0.1*) . (IV) <25 nmol/L Vitamine D bij 20w zwangerschap: verhoogd ASS op 6-9j (OR=2.42*) Lager vitamine D op 20wk zwangerschap en in navelstreng geass. met hogere score op SRS.	0

\* =significante resultaten, ADHD= Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ass.= associatie, ASS=autisme spectrum stoornis, CBCL =Child Behaviour Checklist, CC=case control studie, CS=cross-sectioneel, ES=effect size, FZ=foliumzuur, geass.= geassocieerd, j=jaar, m=maand, MA=meta-analyse, OR=odds ratio, P-CC=prospectief case control, P-CH=prospectief cohort, R=review, RCT=randomized controlled trial, RR= relative risk, sig. = significant SRS=Social Responsiveness Scale, w=week

<sup>1</sup> Studies die alleen naar cognitief keken zijn hier niet meegenomen, er werd gebruik gemaakt van 2 Strengths and Difficulties Questionnaire, 1 The Infant Behavior Questionnaire-Revised, 2 Child Behaviour Checklist, 1 Carry Infant Temperament Scale, 1 Connors Rating Scale-teacher en 1 Bayley Scales of Infant Development II – sociaal emotionele subschaal.

<sup>2</sup> Er waren 10 additionele studies die alleen naar cognitieve maten keken.

<sup>3</sup> Eén studie die keek naar de relatie tussen doktersrecepten voor vitamines en percentage ASS in een gehele Amerikaanse staat is hier niet meegenomen.

<sup>4</sup> In de review werden 19 andere studies meegenomen die naar andere neurologische uitkomsten/ vragenlijsten echter de uitkomstmaat werd niet genoemd per studie, deze zijn dus niet meegenomen in de huidige review.

<sup>5</sup> In de review werden 6 andere studies meegenomen die naar ASS specifieke uitkomstmaten/ vragenlijsten keken, deze zijn dus niet meegenomen in de huidige review.

<sup>6</sup> Er waren 14 additionele studies die naar andere uitkomsten keken.

<sup>†</sup> Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 2**  
**Losse studies met betrekking tot de relatie tussen prenatale voeding en ontwikkeling van ADHD**

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie	Leeftijd gemiddeld (SD) Range	Interventie	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
Daraki 2018 [10]	P-CH	ADHD symptomen N = 487	4.2j (0.2)	Vitamine D in bloedserum van moeder bij $\approx$ 13 w zwangerschap	SDQ en ADHDT	Hoogste vitamine D kwartiel t.o.v. laagste kwartiel: minder hyperactiviteit-impulsiviteit symptomen (IRR=0.63*) en minder ADHD-achtige symptomen (IRR=0.60*), minder totale gedragsproblemen ( $\beta$ =-1.25*) en externaliserende symptomen ( $\beta$ =-0.87*).	NVT
Virk 2018 [11]	P-CH	ADHD/HKD N= 20047	Follow-up op 7j	MV en FZ suppletie 4w voor zwangerschap tot 8w zwangerschap	HKD diagnose, inname van ADHD medicijnen, SDQ	Geen sig. ass. tussen FZ suppletie en HKD of ADHD medicijngebruik. FZ suppletie geass. met hyperactiviteit op SDQ (aRR=0.62*) en emotionele problemen (aRR=1.46*). MV gebruik geass. met lager risico op HKD diagnose (aHR =0.70*) en lager risico op ADHD medicijngebruik (aHR=0.79*).	NVT
Abel 2017 [12]	P-CH	ADHD en ADHD symptomen N= 27945	9.9j (range 6.4-13.8j)	Inname van jodium (voedsel en suppletie) in 22w van de zwangerschap	ADHD diagnose symptomen score op ontwikkelde vragenlijst	Inname van <200 $\mu$ g jodium per dag geass. met een verhoogd risico op ADHD symptomen op 8j ( $\beta$ =0.05*), maar niet geass. met ADHD diagnose (aHR=1.13). Beginnen met jodiumsuppletie tijdens 1-12w zwangerschap geass. met verhoogd risico ADHD diagnose (aHR=1.47-1.50*) en ADHD symptoom score.	NVT
Doyle 2015 [13]	RCT	ADHD symptomen N = 623 (ouder), 552 (leerkracht)	6-11j	Intravenous magnesium sulfate bij de moeder tijdens zwangerschap 4g loading en daarna 1g per uur voor maximaal 24 uur of placebo	Connor ouder en leraar vragenlijst	Geen sig. verschil tussen de interventiegroep en placebo-groep voor Connor ouder- of leerkrachtvragenlijst.	Sterk
Ode 2015 [14]	CC	ADHD diagnose N = 332	Leeftijd bij ADHD diagnose 5-17j	Mangaan en selenium in navelstreng serum	ADHD diagnose	Geen sig. ass. tussen mangaan en selenium (continue variabele) en ADHD diagnose. Kinderen met een selenium conc. boven het 90e percentiel t.o.v. 10e-90e percentiel: OR ADHD diagnose=2.5.*	NVT

\* = significante resultaten. ADHD = Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHDT = The Attention Deficit Hyperactivity Disorder Test, aHR = adjusted hazard ratio, aRR = adjusted relative risk, ass. = associatie, CC = case control, conc. = concentratie, FZ = foliumzuur, geass. = geassocieerd, HKD = hyperkinetische stoornis, IRR = incidence rate ratio, j = jaar, MV = multivitaminen, OR = odds ratio, P-CH = prospectief cohort, RCT = randomized clinical trial, SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire, sig. = significant, w = weken

**Tabel 3**  
**Losse studies met betrekking tot de relatie tussen prenatale voeding en ontwikkeling van ASS**

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie	Leeftijd gemiddeld (SD) Range	Interventie	Uitkomstmaat	Resultaat
<b>Foliumzuur</b>						
Björk 2018 <sup>1</sup> [15]	P-CH	N = 69 552 (18m) N = 56 550 (36m)	18m (M-CHAT) en 36m SCQ	FZ suppletie tijdens zwangerschap gemeten met vragenlijst en in plasma tussen 17w en 19w van zwangerschap	M-CHAT en SCQ	Moeder geen FZ suppletie t.o.v. wel FZ suppletie: aOR voor autistische kenmerken op 18m (1.3*) en 36m (1.7*)
Strøm 2018 [16]	P-CH	N = 87210	?	FZ supplementgebruik voor en tijdens zwangerschap bepaald via vragenlijst	ASS diagnose	Geen associatie tussen FZ suppletie van de moeder en ASS bij kind
Desoto 2012 [17]	CC	N = 1008 <sup>2</sup>	6-13j	FZ supplementen tijdens zwangerschap via interview	ASS diagnose (opgesplitst in ASS, autistic disorder en ASS met regressie)	Moeders die FZ supplementen namen tijdens zwangerschap hadden hogere kans op een kind met ASS (OR=2.34*) en autistic disorder (OR=2.52*)
<b>Vitamine D</b>						
Vinkhuysen 2018 [18]	P-CH	N = 4229	6.17j (0.48)	Vitamine D status in serum bij 20.6w zwangerschap en in navelstreng bij geboorte	SRS	Vitamine D als continue variabele sig. geass. met SRS score: tijdens zwangerschap $\beta = -0.07^*$ , in navelstreng $\beta = -0.05^*$
Wu 2018 [19]	P-CH / CC	N = 1550	3j	Vitamine D status in de week na de geboorte gemeten	ADI-R en DSM-5 criteria	Vitamine D status geass. met verlaagd risico op ASS (aOR=0.89*) Het laagste vitamine D kwartiel t.o.v. hoogste kwartiel: OR ASS=3.6*, het tweede kwartiel t.o.v. hoogste (OR=2.5*), het derde kwartiel t.o.v. hoogste (OR=1.9)
Chen 2016 [20]	CC	N = 136	3-7j	Vitamine D in bloed moeder bij 11-13w zwangerschap.	ASS diagnose en CARS	Moeders van kinderen met ASS hadden sig. lagere vitamine D conc., dan moeders met kinderen zonder ASS. De vitamine D conc. van de moeder was geass. met een lager risico op ASS (aOR=0.829*). Er was een sig. negatieve ass. tussen moeders vitamine D conc. en CARS score in kinderen met ASS.

Magnusson 2016 [23]	Register based total population study	N = 509639	4-17j	Vitamine D deficiëntie van moeder op enig moment in haar leven	ASS diagnose met of zonder mentale retardatie	Vitamine D deficiëntie van de moeder was geassocieerd met ASS diagnose bij het kind (OR=1.78*). Apart voor ASS met mentale retardatie (OR=2.51*) en zonder mentale retardatie (OR=1.28).
<b>Vitaminen, mineralen, of multivitaminen</b>						
Goodrich 2018 [21] <sup>3</sup>	CC	ASS N = 606	2-5j	Inname MV, prenatale vit, vit, cereals en andere supplementen van moeder van 3m voor de bevruchting tot einde borstvoeding via interview. In combinatie met luchtvervuiling	ASS diagnose bevestigd met ADOS en ADI-R	Moeders van kinderen zonder ASS namen vaker MV in de 1e maand van de zwangerschap en namen hogere hoeveelheden FZ in de 1e maand van de zwangerschap. Bij moeders met hoge FZ inname in 1e trimester was blootstelling aan verontreinigende stoffen geassocieerd met lager ASS risico, terwijl bij moeders met lage FZ inname het risico verhoogd was bij blootstelling aan NO <sub>2</sub>
Levine 2018 [22]	P-CC	N = 45 300	10j (1.4)	FZ en MV supplementie via apotheek voor en tijdens zwangerschap	ASS diagnose	FZ en MV voor zwangerschap t.o.v. geen blootstelling: ASS RR=0.39* FZ en MV tijdens zwangerschap t.o.v. geen blootstelling: ASS RR=0.27* Alleen FZ voor zwangerschap RR=0.56*, alleen FZ tijdens zwangerschap RR=0.32*, alleen MV voor zwangerschap RR=0.36*, alleen MV tijdens zwangerschap RR=0.35*
Raghavan 2018 [24]	P-CH	N = 1557	6.2j (2.4) <sup>4</sup>	Plasma FZ en vitamine B12 van moeder net na bevalling. MV gebruik voor bevruchting en tijdens zwangerschap	ASS diagnose	Laag MV gebruik (3x pw) en hoog gebruik (5x pw) t.o.v. matig MV gebruik (3-5x pw): verhoogd risico ASS (aHR=3.4-3.8* en aHR=2.1-2.3*) Hoog FZ niveau (90e percentiel) en hoog vitamine B12 niveau (90e percentiel) t.o.v. 10e-90e percentiel: verhoogd ASS risico (beide HR=2.5*)
DeVilbiss 2017 [27]	P-CH	N = 273 107	4-15j	MV, ijzer, en/of FZ supplementie tijdens zwangerschap via interview	ASS diagnose met of zonder mentale retardatie	Alleen MV gebruik t.o.v. geen MV, ijzer en FZ gebruik: lagere waarschijnlijkheid op ASS met mentale retardatie (OR=0.69*). Er was geen sig. ass. voor ASS zonder mentale retardatie. Alleen FZ supplementie niet sig. geassocieerd met ASS zonder mentale retardatie (OR=1.29). Er was geen sig. ass. voor ijzersuppletie alleen
Braun 2014 [25]	P-CH	N = 222	4 en/of 5j	Vitamine gebruik in het 2de trimester; FZ in bloed van de moeder op ≈16w zwangerschap	SRS	Kinderen van moeders die elke week vitamine gebruikten t.o.v. zelden-nooit: lagere kans klinisch verhoogde SRS score (OR=0.26*). FZ in bloed was niet geassocieerd met SRS score (OR=1.42)
Schmidt 2014 [31]	CC	N = 866	2-5j	Inname van ijzer door de moeder voor en tijdens de zwangerschap en na geboorte bepaald via interview	ASS diagnose	Het hoogste kwartiel van ijzerinname t.o.v. laagste kwartiel: verlaagd risico op ASS (aOR=0.49*), met name tijdens borstvoeding. Moeders van kinderen met ASS t.o.v. moeders van gezonde controles: lagere dagelijkse ijzerinname en namen minder vaak ijzerspecifieke supplementen (aOR=0.63*)



Rest					
Gao 2016 [28]	CC	N = 295	4-17j	Vragenlijst over voedselconsumptie van vader en moeder van 6m voor zwangerschap tot geboorte kind	ASS diagnose Eten van haarstaarten (soort vis) voor zwangerschap door vader ( $\beta=1.119^*$ ), voorkeur van moeder voor fruit tijdens zwangerschap ( $\beta=0.885^*$ ) en eten van graskarper door de moeder tijdens zwangerschap ( $\beta=1.277^*$ ) was geass. met bescherming van ASS
Julvez 2016 [29]	P-CH	N = 1589	5j	Consumptie van verschillende soorten vis in 1e trimester via vragenlijst.	CAST Voor alle vissoorten samen was er een sig. negatief verband met score op de CAST (hogere inname, lagere score op CAST). Aparte analyse liet sig. ass. zien tussen continue variabelen 'grote vette vis' en 'magere vis' en score op CAST
Steenweg-de Graaff 2016 [32]	P-CH	N = 4624	6.2j (0.5)	Vetzuren in bloed bij 20.6w zwangerschap; vis inname bij 13.8w zwangerschap	SRS en CBCL Lagere N-3:N-6 ratio geass. met meer autistische kenmerken: $\beta=-0.008^*$ Hogere n-6 en LA status geass. met meer autistische kenmerken: $\beta=0.01^*$ en $\beta =0.012^*$ . N-3 status en visinname waren niet sig. geass. met autistische kenmerken
Brown 2014 [26]	CC	N = 42	?	Visconsumptie moeder tijdens zwangerschap nagevraagd	Geen ass. tussen visconsumptie moeder en ASS diagnose
Lyall 2013 [30]	P-CH	N = 5884 <sup>5</sup>	?	Vetinname van de moeder gemeten met FFQ tijdens zwangerschap	ASS diagnose door moeder aangegeven Laagste 5% inname N-3 vetzuren: OR=2.42* Laagste 10% inname ALA: OR=2.23* Laagste 5% inname LA: OR=2.2*

\* = significante resultaten, ADOS=Autism Diagnostic Observation Schedule- Generic, ADI-R=Autism Diagnostic Interview-Revised, (a)HR=(adjusted) hazard ratio, aOR=adjusted odds ratio, ass.=associatie, ASS=autisme spectrum stoornis, CARS=Childhood Autism Rating Scale, CAST=Childhood Asperger Syndrome Test, CBCL=Child Behaviour Checklist, CC=case control, conc.=concentratie, FFQ=food frequency questionnaire, FZ=foliumzuur, geass.=geassocieerd, j=jaar, m=maand, MV=multivitaminen, M-CHAT=Modified Checklist for Autism in Toddlers, OR=odds ratio, P-CC=prospectief case control, P-CH=prospectief cohort, RR=relative risk, SCQ=Social Communication Questionnaire, SRS=Social Responsiveness Scale, vit=vitamine.

<sup>1</sup>De focus van deze studie was eigenlijk het effect van foliumzuur op voorkomen autisme bij kinderen die in de baarmoeder blootgesteld waren aan anti-epileptische medicijnen, gedeeltelijk zijn ook de data vermeld voor kinderen die niet blootgesteld waren aan anti-epileptische medicijnen.

<sup>2</sup>De N en leeftijd komen uit het oorspronkelijke artikel van Price 2010, het is niet helemaal duidelijk of deze getallen ook gelden voor Desoto 2012.

<sup>3</sup>Focus van de studie was de relatie tussen luchtvervuiling blootstelling tijdens de zwangerschap, nutriënten tijdens de zwangerschap, hun interactie en de ontwikkeling van ASS.

<sup>4</sup>Specifieke leeftijd wordt niet genomen in Raghavan 2018, de gemiddelde leeftijd van 6.2j komt uit Wang 2016.

<sup>5</sup>In de hoofdanalyse werden 18045 personen meegenomen, echter deze hadden geen FFQ tijdens de zwangerschap.

**Tabel 4**  
**Meta-analyses en reviews met betrekking tot diëten voor ADHD.**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie-design(s)	Effect	Eind-oordeel <sup>1†</sup>
Catala-Lopez 2017 Network MA [36]	Diet therapie (1x oligoantigenic, 2x eliminatiedieet) <sup>1</sup>	ADHD	4 RCT	2 studies: class effect OR 2.07*10 <sup>7</sup> (niet sig.) <sup>2</sup>	0
Pelsser 2017 R van MA [37]	Eliminatiedieet <sup>3</sup>	ADHD	2 MA	Ouderrating: ES = 0.80* Rating andere: ES = 0.51	+
Sonuga-Barke 2013 MA [38]	Eliminatiedieet <sup>4</sup>	ADHD	7 RCT	MA alle studies: SMD = 1,48* MA alleen studies met waarschijnlijk geblindeerde assessment SMD =0.51	+
Heilskov 2014 R [35]	(I) suiker en zoetstoffen (II) few food dieet <sup>5</sup>	ADHD	(I) 5 RCT (II) 3 RCT, 4 trials	(I) 4/5 lieten geen veranderingen zien in ADHD kernsymptomen (II) 7/7 studies vonden sig. effecten op kernsymptomen van ADHD	(I) 0 (II) +

\*= significante resultaten, ADHD= Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ES=effect size, MA=meta-analyse, OR=odds ratio, R=review, RCT=randomized controlled trial, sig.= significant, SMD=standardized mean difference

<sup>1</sup> Er worden in review 190 studies meegenomen, ook studies naar farmacologische behandeling en psychologische behandeling; er werden ook studies met betrekking PUFA en diëten meegenomen (zie andere tabellen in deze review).

<sup>2</sup> Onduidelijk waarom maar 2 studies meegenomen zijn in de MA.

<sup>3</sup> In de review werd ook gekeken naar PUFA suppletie (zie andere tabellen in deze review) en naar artificiële voedselkleuringen (niet meegenomen in deze review).

<sup>4</sup> In de review werd ook gekeken naar PUFA suppletie (zie andere tabellen in deze review) en naar artificiële voedselkleuringen, cognitieve training, neurofeedback en gedragsinterventies (niet meegenomen in deze review).

<sup>5</sup> In de review werd ook gekeken naar aminozuren, EFA, vitamines en mineralen (zie andere tabellen in deze review) en naar kleurstoffen (niet meegenomen in deze review).

<sup>†</sup> Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 5**  
**Losse studies met betrekking tot voedingspatronen en diëten en ADHD**

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie	Leeftijd gemiddeld (SD) Range	Interventie	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
<b>Voedingspatronen</b>							
Kim 2018 [69]	CS	ADHD N = 16831	9.29j (1.71) Range: 6-12j	Vragenlijst frequentie van: fast food, instant noedels, frisdrank, groenten, fruit en melk.	K-ARS	Kinderen die vaker fastfood, frisdrank en instant noedels aten hadden sig. hogere K-ARS score en sig. hoger OR voor ADHD risico. Kinderen die vaker groenten en fruit aten hadden sig. lagere K-ARS score en sig. lagere OR voor ADHD risico. Voor melkconsumptie was er geen duidelijke relatie.	NVT
Yan 2018[74]	CC	ADHD symptomen N = 14912	4.9j (1.0)	Semi quantitative FFQ, dieet patronen a.d.h.v. principal component analyse.	C-ASQ	Hoogste en middelste tertiel <i>processed</i> <sup>1</sup> t.o.v. laagste tertiel: ADHD aOR=1.56* en aOR=1.26* Hoogste tertiel <i>snack</i> t.o.v. laagste: ADHD aOR=1.76*. Hoogste en middelste tertiel <i>vegetarian</i> t.o.v. laagste tertiel: ADHD aOR=0.70* en aOR=0.67* <i>Protein</i> en <i>beverage</i> : geen sig. ass.	NVT
Ríos-Hernández 2017 [71]	CC	ADHD N = 120	9.3j (2.8)	FFQ, 1 24h recall, KIDMED test om Mediterraan dieet adherence te bepalen.	ADHD diagnose	Lage adherence t.o.v. hoge adherence: ADHD OR=7.07* Medium adherence t.o.v. hoge adherence: ADHD OR=2.84* Ook hogere consumptie groente, citrus vruchten en vette vis en lagere consumptie suiker, snoep, cola en frisdrank geass. met sig. lager OR ADHD	NVT
Yu 2016 [75]	CC	ADHD N = 332	ADHD: 8.9j (2.0) Controle: 9.2j (2.7) Range 4-15j	Interview gemiddelde voedselconsumptie per week voor aantal producten.	ADHD diagnose	1-6 suikerhoudende dranken t.o.v. geen: ADHD aOR=1.36* >7 suikerhoudende dranken t.o.v. geen: ADHD aOR = 3.69*	NVT
Wu 2016 [73]	CC	ADHD diagnose N = 4875	10-11j	FFQ (YAQ), DQJ-I	ADHD diagnose uit database tussen leeftijd 10-18j	Kinderen in hoogste tertiel (gezonder dieet) voor dieet kwaliteit t.o.v. laagste tertiel: minder ADHD IRR=0.51*	NVT
Zhou 2016 [76]	CC	ADHD diagnose N = 592	ADHD: 8.42j (1.72) Controle: 8.46j (1.84) Range 6-14j	FFQ, dieetpatronen en nutriëntpatronen a.d.h.v. van factor analyse	ADHD diagnose	Hoogste tertiel <i>fish-white meat</i> <sup>2</sup> t.o.v. laagste tertiel: ADHD aOR=0.44* Hoogste tertiel <i>mineral-protein</i> <sup>3</sup> t.o.v. laagste tertiel: ADHD aOR=0.53*	NVT

Ghanizadeh 2015 [68]	RCT	ADHD	Dieet: 8.6j (2.4) Controle: 8.3j (1.8j)	Kregen een lijst met aanbevolen gezonde voedingsmiddelen en niet-aanbevolen ongezonde voedingsmiddelen of geen lijst. Beide groepen kregen MA. Na 1m follow-up	DSM-IV checklist	Geen sig. verschil in afname inattentiveness en hyperactiviteit/impulsiviteit score tussen interventiegroep en controlegroep	Gemiddeld
Woo 2015 [72]	CC	ADHD diagnose N = 192	ADHD: 9.1j (1.8) Controle 9.0j (1.7) Range 7-12j	3x 24h recall, dieetpatronen a.d.h.v. principal component analyse	ADHD diagnose	Hoogste tertiel <i>traditional healthy</i> <sup>4</sup> t.o.v. laagste tertiel. ADHD aOR=0.31*	NVT
Park 2012 [70]	CS	ADHD N = 986	9.1j (0.7)	MDA	DISC ADHD, ADHD-RS en CBCL <sup>5</sup>	De totale MDA score (hogere score is gezonder) was geassocieerd met lagere inattention score ( $\beta = -0.12^*$ ), hyperactiviteit-impulsiviteit ( $\beta = -0.06^*$ ), totale score ADHD-RS ( $\beta = -1.19^*$ ) en alle subschalen van de CBCL ( $\beta = -0.09$ tot $-0.11^*$ )	NVT
Kaplan [67] 1989	CC	ADHD N = 51	ADHD: 53.7m (12.5) Controle: 53.4m (10.8)	Voedseldagboek 14d	C-ASQ	Suikerinname correleerde sig. met C-ASQ bij 5/24 kinderen met ADHD en 3/27 kinderen zonder ADHD	NVT
Milich 1986 [65]	Trial	ADHD N = 16	7.7j Range 6.4-9.1j	2d 1.75g/kg sucrose en 2d vergelijkbare zoetheid aan aspartaam	Inattention/Overactivity schaal van de Iowa Conners Aggression Scale door counselor en leerkracht, observaties a.d.h.v. RECES code en observaties van gedrag in pauze en les	Geen sig. verschillen tussen sucrose en aspartaam condities	Zwak
Barling 1985 [66]	CC	ADHD N = 27	Case: 9.15j (1.99) Control: 9.44j (1.63)	Voedseldagboek voor 7 dagen: totale hoeveelheid voedsel, suikerproducten, suikerproducten en geraffineerde suiker, ratio suikerproducten: gezonde producten, ratio koolhydraten: eiwitten	CTS, Behaviour checklist	Geen relatie tussen dieetvariabelen en gedragsmaten	NVT

<b>Diëten</b>							
Pelsser 2002 [77]	Trial	ADHD N = 40	4.8j Range 3-7j	2w normaal voedingspatroon, 2w few food dieet	VCL, ARS, DISC-P	Sig. afname op de VCL en ARS na few food dieet. 62% van de kinderen had verbetering van >50% op de VCL. Het aantal DISC-P criteria nam sig. af na het dieet. Na dieet voldeden nog 4/31 kinderen aan de VCL criteria voor ADHD.	Ge- mid- deld

\* = significante resultaten. ADHD = Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD-RS = ADHD rating scale, aOR = adjusted odds ratio, ARS = ADHD rating scale, ass. = associatie, C-ASQ = Connors Abbreviated Symptom Questionnaire, CBCL = child behaviour checklist, CC = case control, CS = cross-sectioneel, CTS = Connors Teacher Scale, DISC-ADHD = Diagnostic Interview Schedule for Children ADHD, DISC-P = Diagnostic Interview Schedule for Children- Parent, DQI-I = diet quality index international, FFQ = food frequency questionnaire, j = jaar, geass. = geassocieerd, IRR = incidence rate ratio, K-ARS = Korean ADHD rating scale, KIDMED = Mediterranean Diet Quality Index for children and adolescents, m = maand, MA = methylphenidate, MDA = mini dietary assessment, OR = odds ratio, sig. = significant, VCL = Verkorte Connors vragenlijst, YAQ = Harvard Youth/Adolescent Food Frequency Questionnaire, w = week.

<sup>1</sup> *Processed* was een dieet met veel vetrijk voedsel, bewerkte voedingsmiddelen (gefrituurd eten, gerookt eten, Westers fast food, en *preserved fruit*); *vegetarian* een dieet met granen, tarwe en producten van tarwe, bonen, groenten en vers fruit en groentesap; *beverage* was een dieet met veel melk met een smaakje, frisdrank en yoghurt; *snack* was een dieet met veel snoep, chocolade, gepoft eten, en andere producten met veel suiker zoals koekjes, cake en pudding; *protein* was een dieet met veel rijst en bewerkte producten, rood vlees, gevogelte, ei, vis en andere visserijproducten en fruit.

<sup>2</sup> *Fish-white meat* was een dieet met veel schaaldieren, zeevis, wit vlees, zoetwatervis, orgaanvlees, paddestoelen en algen.

<sup>3</sup> *Mineral-protein* nutriënten patroon bevatte veel zink, eiwit, fosfor, selenium, calcium en riboflavine.

<sup>4</sup> *Traditional healthy* was een dieet rijk in kimchi (gefermenteerde groenten), granen, gratenvis en weinig fastfood en dranken.

<sup>5</sup> De CBCL werd gebruikt om delinquent gedrag, agressief gedrag en externaliserende problemen te meten.

**Tabel 6**  
**Meta-analyses en reviews met betrekking tot vetzuren en ADHD.**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie- design(s)	Effect	Eind- oordeel <sup>h</sup>
<b>Suppletie + bloedwaarden</b>					
Chang 2018 R + MA [40]	(I) N-3 PUFA suppletie met DHA en EPA alleen of in combinatie + (II) DHA, EPA, AA, totale N-3 of totale N-6 vetzuren in bloed of wangcellen	(I) Klinische symptomen van ADHD door ouders gerapporteerd + (II) NVT	(I) 8 RCT + (II) 9 CC <sup>1</sup>	(I) Suppletie positief effect op ADHD scores: totale symptoom scores (g=0.38*), onoplettendheid (g=0.42*), hyperactiviteit (g=0.48*) (II) Kinderen met ADHD hadden lagere DHA niveaus (g=-0.56*), lagere EPA (g =-0.38*), totaal N-3 vetzuren (g=-0.58*) en AA (g=-0.41*)	+
Raz 2009 R [53]	(I) EFA bloedniveaus (II) EFA suppletie	ADHD	(I) 7 CC <sup>2</sup> (II) 11 RCT, 4 trial	(I) lager AA (3/7 studies), DHA (4/7) en EPA conc. (1/7) en hogere N-3/N-6 ratio bij diegene met ADHD (2/7) <sup>3</sup> (II) 4/4 trials verbetering, 2/11 RCT grote verbeteringen	0
Milite 2009 R [51]	(I) PUFA niveaus in bloed (II) PUFA suppletie	ADHD of hyperactiviteit symptomen	3 RCT, 3 trials; 3 CC <sup>4</sup>	(I) Sig. verschil in rode bloedcellen bloediniveau tussen diegenen met ADHD en controles voor DHA (4/5 studies), AA (3/5), N-3 totaal (3/4), N-6 totaal (1/4) en EPA (1/4) (II) 6/7 interventies verbeteringen voor de PUFA groep	+
<b>Bloedwaarden</b>					
LaChance 2016 MA [43]	N-3/N-6 ratio in bloed	ADHD diagnose bevestigd door diagnostisch interview en/of Connors' vragenlijst	3 CC <sup>5</sup>	Samengevoegde gemiddelde verschil voor N-6/N-3 ratio sig. verschillen tussen diegenen met ADHD en controlegroep (1.97*) Hetzelfde gold voor de EPA/AA ratio (8.25*)	+
Tesei 2017 R [55]	DHA of EPA in bloed	ADHD	7 RCT, 3 trials, 6 CC, 1 CS <sup>6</sup>	6/8 studies sig. lager DHA niveau bij diegenen met ADHD t.o.v. controles 3/4 studies die kijken naar relatie tussen bloedwaarde DHA/EPA met ouder ADHD score lieten een sig. negatieve correlatie zien	+
Scassellati 2012 R [57]	PUFA in bloed	ADHD	3 CC	"Suggestie dat rode bloedcellen niveau van EPA, DHA en AA niet verschillend was voor diegenen met ADHD en controles"	0

Suppletie	ADHD	12 RCT	PUFA suppletie <sup>7</sup>	ADHD	12 RCT	PUFA t.o.v. placebo (3 studies) Bayesiaanse OR=1.99 Methylphenidate plus PUFA t.o.v. van placebo (2 studies) Bayesiaanse OR=15.68*	0
Catala-Lopez 2017 Network MA 36]	ADHD	12 RCT	PUFA suppletie <sup>7</sup>	ADHD	12 RCT	PUFA t.o.v. placebo (3 studies) Bayesiaanse OR=1.99 Methylphenidate plus PUFA t.o.v. van placebo (2 studies) Bayesiaanse OR=15.68*	0
Peisser 2017 R van MA [37]	ADHD	2 MA	PUFA <sup>8</sup>	ADHD	2 MA	Ouder rating: SMD=0.17 Leerkrachten rating: SMD=-0.05 Leerkrachten en ouder rating samen: SMD=0.16 <sup>9</sup>	0
Puri 2014 MA [44]	Verandering in ADHD symptomen in kinderen/adolescenten met en zonder officiële ADHD diagnose	18 RCT	PUFA suppletie	Verandering in ADHD symptomen in kinderen/adolescenten met en zonder officiële ADHD diagnose	18 RCT	Sig. effect van PUFA suppletie op gecombineerde ADHD symptomen (SMD=-0.192*). Apart voor hyperactiviteit/impulsiviteit en onoplettendheid was het effect ook sig. Geen sig. effecten voor beoordelingen leerkracht/clinicus	+
Hawkey 2014 MA [42]	Verandering in ADHD symptomen in kinderen met en zonder officiële ADHD diagnose	15 RCT, 1 CS	N-3 suppletie	Verandering in ADHD symptomen in kinderen met en zonder officiële ADHD diagnose	15 RCT, 1 CS	Samengevoegde maat sig. reductie in ADHD symptomen (g=0.26*) in de suppletiegroep Apart voor hyperactiviteit/impulsiviteit (g=0.26*) en onoplettendheid (g=0.22*)	+
Sonuga-Barke 2013 MA [38]	ADHD	11 RTC	Free fatty acid suppletie <sup>10</sup>	ADHD	11 RTC	MA alle studies: SMD=0.21* MA alleen studies met waarschijnlijk geblindeerde assessment SMD=0.16*	+
Gillies 2012 R + MA [41]	ADHD	12 RCT, 1 onduidelijk	PUFA	ADHD	12 RCT, 1 onduidelijk	Grotere kans op verbeteringen in diegenen die N-3/N-6 kregen in vergelijking met placebo (RR=2.19*). Geen verschillen voor ADHD symptomen bepaald door ouders en leerkrachten.	0
Bloch 2011 MA [39]	ADHD of ADHD symptomen in andere kinderen	10 RCT	N-3 vetzuur suppletie	ADHD of ADHD symptomen in andere kinderen	10 RCT	Klein sig. effect van N-3 suppletie op ADHD symptomen (SMD=-0.31*) Apart voor hyperactiviteit (SMD=0.23*) en onoplettendheid (SMD=-0.23*)	+
Derbyshire 2017 R [49]	ADHD	14 RCT <sup>11</sup>	N-3/N-6 suppletie	ADHD	14 RCT <sup>11</sup>	9/14 studies vonden positief effect op ADHD symptomen	0
Bloch 2014 R [47]	ADHD	14 RCT	PUFA suppletie <sup>12</sup>	ADHD	14 RCT	4/14 studies lieten sig. effect zien van suppletie 10/14 studies geen verschil tussen suppletie en placebo	0
Heilskov R 2014 [35]	ADHD	13 RCT, 3 trials	EFA suppletie <sup>13</sup>	ADHD	13 RCT, 3 trials	3/3 studies die suppleerden met planten oliën: geen sig. effecten 1/13 studies sig. effect op overall ADHD symptomen 4/13 studies die visolie gebruikten: sig. effect op subschaal.	0
Grassmann 2013 R [50]	Gedrag van kinderen met ADHD	12 RCT	PUFA suppletie	Gedrag van kinderen met ADHD	12 RCT	6/12 studies positief effect suppletie 1/12 studies voordeel voor placebo 5/12 studies gemixte/neutrale effecten	0

Calder-Moore 2012 R [48]	Essentiële vetzuren	ADHD en gerelateerde symptomen	4 RCT	Geen sig. verschil tussen placebo en interventie; maar wel klinische verbeteringen in interventiegroepen	0
Agostoni 2011 R [46]	N-3 LCPUFA suppletie	ADHD	8 RCT	3/8 studies geen grote effecten van suppletie 5/8 studies sig. effecten van suppletie	0
Sarris 2011 R [54]	EFA suppletie <sup>14</sup>	ADHD of hoge score op ADHD vragenlijst	4 RCT	3/4 studies geen positieve effecten	0
Transler 2010 R [56]	N-3, N-6 vetzuur suppletie of combinatie	ADHD of hoge score op ADHD vragenlijsten	9 RCT	N-6, DHA, AA + ALA alleen geen sig. effect op ADHD 3/4 studies met mix van LCPUFA verminderde frequentie/ernst ADHD symptomen	0
Aben 2010 R [45]	N-3 of N-6 vetzuur suppletie	ADHD of hoge score op ADHD vragenlijsten	5 RCT, 1 trial 2 CC	5/8 studies positieve effecten suppletie op ADHD	0
Ramakrishnan 2009 R [52]	DHA	ADHD	4 CC, 8 RCT	Lagere DHA en AA conc. bij kinderen met ADHD. Omgekeerde ass. tussen N-3 vetzuren en de frequentie van gedragsproblemen 6/8 suppletiestudies positief effect suppletie op ADHD	+

\* = significante resultaten, AA=arachidonic acid=arachidonzuur, ADHD= Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ALA=alfa-linoleenzuur, ass.= associatie, CC =case control, conc.=concentratie, CS=cross-sectioneel, DHA=docosahexaeneenzuur, EPA=essential fatty acid, EPA=eicosapentaeenzuur, ES=effect size, LCPUFA=long chain polyunsaturated fatty acid, MA=meta-analyse, OR=odds ratio, PUFA=polyunsaturated fatty acid, RCT=randomized controlled trial, R=review, RR = risk ratio, SMD=standard mean difference

<sup>1</sup> Er werden ook studies exclusief in adolescenten opgenomen, het was echter onduidelijk welke studies dit waren, alle studies zijn daarom hier meegenomen.

<sup>2</sup> Er werd 1 studie exclusief in volwassenen geïncludeerd, deze is hier niet meegenomen.

<sup>3</sup> Niet alle studies keken naar alle vetzuren, voor studies die geen significante verschillen lieten zien is niet duidelijk naar welke vetzuren was gekeken.

<sup>4</sup> Er worden 2 additionele studies beschreven exclusief in (jong) volwassenen; deze zijn hier geëxcludeerd.

<sup>5</sup> Er wordt 1 additionele studie beschreven exclusief in universiteitsstudenten en 1 studie ook in volwassenen; deze zijn hier geëxcludeerd, maar zijn wel opgenomen in MA statistiek.

<sup>6</sup> Er worden 3 additionele studies beschreven exclusief in adolescenten; deze zijn hier geëxcludeerd.

<sup>7</sup> Er worden in deze review 190 studies meegenomen, ook studies naar farmacologische behandeling en psychologische behandeling; er werden ook studies met betrekking tot L-carnitine, zink, ijzer en diëten meegenomen (zie andere tabellen in deze review). Het is verder onduidelijk waarom maar 5 studies werden meegenomen in de meta-analyse.

<sup>8</sup> De review keek ook naar 'few food diet' (zie andere tabellen in deze review) en naar artificiële voedselkeuringen (niet meegenomen in deze review).

<sup>9</sup> In deze MA werden geen significantieniveaus gegeven.

<sup>10</sup> De review keek ook naar PUFA suppletie (zie andere tabellen in deze review) en naar artificiële voedselkeuringen, cognitieve training, neurofeedback en gedragsinterventies (niet meegenomen in deze review).

<sup>11</sup> Er wordt 1 additionele studie beschreven exclusief in adolescenten, deze is hier geëxcludeerd; plus in 1 studie lag de focus op gezichtsvermogen, deze studie is niet meegenomen.

<sup>12</sup> Review keek ook naar zink, ijzer en carnitine (zie andere tabellen in deze review), 'herbal' supplementen en melatonine werden ook bekeken maar zijn hier niet meegenomen.

<sup>13</sup> Review includeerde ook studies die keken naar suiker en zoetstoffen, few food dieet, aminozuren en vitamines en mineralen (zie andere tabellen in deze review) en eliminatie van kleurstoffen (niet opgenomen in deze review).

<sup>14</sup> Er werden ook studies meegenomen die keken naar mineralen (zie andere tabellen in deze review).

<sup>1</sup> Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).



**Tabel 7**  
**Losse studies met betrekking tot PUFA supplementie en ADHD.**

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie	Leeftijd gemiddeld (SD) Range	Interventie	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
Cornu 2018 [83]	RCT	ADHD	9:9j (2.6) Range 6-15j N = 162	336mg EPA + 84mg DHA (6-8j), 504mg EPA + 126mg DHA (9-11j), 672mg EPA + 168mg DHA (12-15j) of placebo. 3m	ADHD-RS (primair), CPRS-R:L en CDI (secundair)	Sig. hogere afname in ADHD-RS score voor de placebogroep in ITT analyse, niet in PP analyse. Sig. hogere afname in placebogroep voor ADHD totaal score en hyperactiviteit/impulsiviteit score. Geen sig. verschillen voor CPRS-R:L en CDI.	Sterk
Kean 2017 [78]	RCT	Score > 15 op DSM-IV interview	8.7j (2.24) Range 6-14j N = 144	3 of 4 capsules PCSO-524 <sup>1</sup> of placebo. 14w	CPRS	Er was geen sig. verbetering op de CPRS. In subgroep analyse was er een behandeldeffect voor diegenen met minder ernstige symptomen.	Gemiddeld
Tarta-Arsene 2017 [79]	Trial	ADHD (en epilepsie)	Range 6-14j N = 14	250mg DHA + 54mg EPA Geen controle. 6m	Conners 3 test door psycholoog	Sig. afname voor inattentie en hyperactiviteit/impulsiviteit sub schalen.	NVT
Meguid 2016 [80]	Trial	ADHD	Range 6-12j N = 20	900mg EPA + 600mg DHA Geen controle. 3m	CPRS-R:L	Alleen sig. verbetering op CPRS-R:L ADHD index sub schaal.	Gemiddeld
Hirayama 2014 [81]	RCT	ADHD	Interventie: 9:1j (1.7); Placebo: 8.7j (3.0) range 4-14j N = 40	200mg fosfolipiden uit soja of placebo. 2m	Interview met ouders aan hand van ADHD diagnose criteria (DMS-IV-TR)	ADHD symptomen verbeterden sig. in interventiegroep (gemiddeld -4.2 symptomen = -37%). Na de interventie had de interventiegroep sig. betere ADHD en AD score dan de placebogroep.	Gemiddeld
Huss 2010 [82]	Trial	Kinderen die naar kinderarts kwamen met klachten mbt inattentie en hyperactiviteit	Median 8.6j Range 5-12j N = 810	Aanbevolen dosis: 400mg EPA, 40mg DHA, 60mg GLA, 80mg magnesium, 5mg zink. Geen controle 12w	SNAP-IV attention deficit en hyperactiviteit/impulsiviteit subschaal	Sig. gemiddelde daling in attention deficit schaal na interventie van 5.36 punten = 33.6% verbetering. Sig. gemiddelde daling in hyperactiviteit/impulsiviteit subschaal van 3.65 punten = 28.2%.	NVT

AD=attention deficit, ADHD=Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD-RS=Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, CDI=Children's Depression Inventory, CPRS=Conners Parent Rating Scale, CPRS-R:L=Conners Parent Rating Scale long revised, CTRS=Connor Teacher Rating Scale, DHA=docosahexaeenzuur, DMS-IV-TR=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fourth Edition (Text Revision), EPA=eicosapentaeenzuur, GLA=gamma-linoleenzuur, LCPUFA=long chain polyunsaturated fatty acid, ITT=intention to treat, j=jaar, m=maand, PP=per protocol, RCT=randomized clinical trial, SDO=Strength and Difficulties Questionnaire, sig.=significant, SNAP-IV=Swanson, Nolan and Pelham questionnaire, w=week

<sup>1</sup> PCSO-524 is een gestandaardiseerd extract van de Nieuw-Zeelandse *green-lipped mussel* en bevat o.a. 7.3mg EPA en 5.5mg DHA per capsule.

**Tabel 8**  
**Meta-analyses en reviews met betrekking tot de relatie tussen micronutriënten en ADHD.**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie-design(s)	Effect	Eind-oordeel <sup>1</sup>
<b>Ijzer</b>					
Tseng 2018 MA [58]	Perifeer ijzergehalte (incl. ijzer, ferritine en transferrine)	ADHD	20 CC <sup>1</sup>	Kinderen met ADHD t.o.v. controles sig. lagere perifere ferritine ( $g = -0.246^*$ ), perifere ijzer niet sig. lager ( $g = -0.060$ ), perifere ijzer geen sig. verschil ( $g = -0.324$ ) Ernst van ADHD was sig. hoger in kinderen met ID t.o.v. kinderen zonder ID ( $g = 0.888^*$ ). De MA van de pooled OR liet een sig. associatie tussen ADHD en ID zien ( $OR = 1.636^*$ )	+
Wang 2017 MA [59]	Serum ferritine of serum ijzer	ADHD	10 CC <sup>2</sup>	MA <sup>3</sup> serum ferritine: sig. lager serum ferritine niveau in diegenen met ADHD t.o.v. controles (10 studies, $SMD = -0.40^*$ ) MA <sup>3</sup> serum ijzer: geen sig. verschil tussen diegenen met ADHD en controles (6 studies $SMD = -0.03$ )	+
Cortese 2014 R [60]	(I) Serum ferritine of serum ijzer (II) Suppletie met ijzer	ADHD	(I) 10 CS, 6 CC (II) 1 trial	5/9 studies sig. lagere ijzer/ferritine bloedwaarde bij diegenen met ADHD t.o.v. controles 1/9 studies hoger serum ijzer gehalte bij diegenen met ADHD t.o.v. controles 2/9 studies geen verschillen in ijzer/ferritine bloedwaarden tussen diegenen met ADHD en controles 7/9 studies die bloedwaarde relateerden aan ADHD vragenlijst scores vonden positieve ass. 2/9 studies vonden geen sig. ass. (II) Sig. afname in CPRS score na 30 dagen suppletie; geen sig. veranderingen op CTRS	+
Cortese 2012 R [61]	(I) Serum ferritine (II) Ijzer suppletie	ADHD	(I) 9 CS, 7 CC <sup>4</sup> (II) 1 trial	(I) 8/9 studies sig. ass. tussen serum ferritine en ADHD vragenlijst score 1/9 studies geen sig. ass. tussen serum ferritine en ADHD vragenlijst score 4/8 studies die bloedwaarde vergeleken: lagere waarde bij diegenen met ADHD t.o.v. controles. 4/8 studies geen verschillen in bloedwaarde tussen diegenen met ADHD en controles. 1 studie sig. meer kinderen met ADHD hadden ID dan controles (II) Sig. afname in CPRS score na 30 dagen suppletie; geen sig. veranderingen op CTRS	+
<b>Vitamine D</b>					
Khoshbakt 2018 R MA [3]	Vitamine D status	ADHD	8 CC <sup>5</sup>	MA <sup>6</sup> : kinderen met ADHD hadden sig. lagere vitamine D serum conc. ( $6.93ng/mL^*$ ) in vergelijking tot gezonde controles. OR analyse (5 studies): sig. ass. tussen vitamine D conc. en waarschijnlijkheid van ADHD ( $OR = 2.57^*$ )	+
Focker 2017 R [7]	Vitamine D status	ADHD	6 CC	6/6 studies of relatie tussen vitamine D in bloed en ADHD of lagere vitamine D status bij diegenen met ADHD t.o.v. gezonde controles.	+

Zink						0
Ghanizadeh 2013 R [63]	Zink suppletie	ADHD <sup>7</sup>	5 RCT	2/5 studies positieve effecten op sommige (sub) schalen.		
<b>Magnesium</b>						
Ghanizadeh 2013 R [62]	Magnesium suppletie <sup>8</sup>	ADHD	5 trials	5/5 studies op zijn minst enige positieve effecten van suppletie		+
<b>Overig</b>						
Scsellati 2012 MA [57]	(I) Ferritine niveau (II) Zink niveau (III) Magnesium niveau	ADHD	(I) 7 CC (II) 7 CC (III) 4 CC	(I) Serum ferritine sig. lager in diegenen met ADHD ( $d=-0.86^*$ ) <sup>9</sup> (II) Sig. lager zink niveau bij diegenen met ADHD ( $d=0.88^*$ ) (III) Geen MA. Geen duidelijke relaties.		NVT
Catala-Lopez 2017 Network MA [36]	(I) L-carnitine suppletie (II) Zink suppletie (III) IJzer suppletie <sup>10</sup>	ADHD	(I) 3 RCT (II) 3 RCT (III) 1 RCT	(I) 1 studie OR=1.20 (niet sig.) (II) 1 studie zonder methylfenidaat OR= 2.42 (niet sig.) 1 studie met methylfenidaat OR= 15.73* (III) 1 studie OR=2.71*10 <sup>10e</sup> (niet sig.) <sup>11</sup>		NVT
Hariri 2015 R [64]	Zink, magnesium en/of ijzer suppletie	ADHD	4 zink, 1 zink + magnesium + PUFA, 2 ijzer, 1 magnesium, 2 magnesium + vitamine B6, 1 onduidelijk, 5 RCT, 5 trials	2/4 studies met zink: sig. positieve effecten 2/2 studies met ijzer: positieve effecten 2/2 studies magnesium + vitamine B6: positieve effecten Studie met magnesium alleen en de studie met zink, magnesium en PUFA lieten positieve effecten zien.		NVT
Bloch 2014 R [47]	(I) Zink suppletie (II) IJzer suppletie (III) Carnitine suppletie <sup>12</sup>	ADHD	(I) 4 RCT (II) 1 RCT (III) 3 RCT	(I) 2/4 studies met zink: sig. positieve resultaten (II) 1 studie positief effect van ijzer suppletie t.o.v. placebo. (III) 3/3 studies geen verschil tussen carnitine en placebo.		NVT
Heilskov 2014 R [35]	(I) Megadosis vitamines (II) Zink suppletie (III) IJzer suppletie (IV) Magnesium suppletie (V) Aminozaur suppletie <sup>13</sup> (VI) Carnitine suppletie	ADHD	(I) 2 trials (II) 3 RCT (III) 1 RCT, 1 trial (IV) 2 RCT (V) 3 RCT (VI) 3 RCT	(I) Verschillende combinaties van vitaminen, in hoge dosis, er lijkt geen bewijs te zijn voor effect. (II) 2/3 studies positief effect van zink suppletie (III) 2/2 studies sig. verbetering na ijzer suppletie (IV) 2/2 studies ADHD symptomen verbeterd na magnesium suppletie (V) Tyrosine en phenyaline lieten geen effect zien. Tryptofaan liet sig. verbetering zien van ADHD symptomen beoordeeld door ouders, maar niet door leerkrachten. (VI) 2/3 studies geen sig. effect. 1/3 studies sig. verbetering.		NVT

Sarris 2011 R [54]	(I) Zink suppletie (II) IJzer suppletie (III) Acetyl-L Carnitine suppletie <sup>14</sup>	ADHD of hoge score op ADHD vragenlijst	(I) 3 RCT (II) 1 RCT (III) 3 RCT	(I) 2/3 studies positief effect van suppletie (II) 1 studie sig. afname op ADHD-RS met een sterke effectgrootte (III) 3/3 studies sig. effecten op gedeelte van meetinstrument.	NVT
-----------------------	---	---	--	---	-----

\* =significante resultaten, ADHD=Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ass.=associatie, CC=case control, CPRS=Conners Parent Rating Scale, CS=cross-sectioneel, CTRS=Conners Teacher Rating Scale, ID=ijzer deficiëntie, MA=meta-analyse, OR=odds ratio, R=review, RCT=randomized controlled trial, sig.=significant

<sup>1</sup> Eén studie exclusief in adolescenten, die is in deze review niet meegenomen.

<sup>2</sup> Eén studie exclusief in adolescenten, die is in deze review niet meegenomen.

<sup>3</sup> MA is inclusief de studie in adolescenten.

<sup>4</sup> Eén studie exclusief in adolescenten, die is in deze review niet meegenomen.

<sup>5</sup> Eén studie exclusief in adolescenten, die is in deze review niet meegenomen.

<sup>6</sup> MA is inclusief de studie exclusief in adolescenten.

<sup>7</sup> Twee studies in kinderen met gediagnosticeerde ADHD, de andere drie studies bekeken ADHD vragenlijsten in een groep normaal ontwikkelende kinderen.

<sup>8</sup> Eén van de geïncludeerde studies suppleerde met alleen magnesium, één met PUFA + magnesium, twee met magnesium + vitamine B6, en één met een multi-vitamine complex.

<sup>9</sup> In de MA voor ferritine waren zes studies opgenomen, voor zink zes.

<sup>10</sup> Additionele studies met betrekking tot vitamine B9 en foliumzuur en aminozuren zijn niet meegenomen in de MA, onduidelijk waarom niet, Er worden in review 190 studies meegenomen, ook studies naar farmacologische behandeling en psychologische behandeling; er werden ook studies met betrekking PUFA en diëten meegenomen (zie andere tabellen in deze review).

<sup>11</sup> Onduidelijk waarom sommige studies niet meegenomen zijn in de MA.

<sup>12</sup> Review keek ook naar PUFA (zie andere tabellen in deze review), 'herbal' supplementen en melatonine werden ook bekeken maar worden in deze review niet opgenomen.

<sup>13</sup> In de review werd ook gekeken naar few food dieet, suiker en zoetstoffen en EFA (zie andere tabellen in deze review) en naar kleurstoffen (niet meegenomen in deze review).

<sup>14</sup> Review includeerde ook studies die keken naar N-3 vetzuren, zie andere tabellen in deze review.

<sup>†</sup> Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 9**  
**Losse studies met betrekking tot micronutriënten supplementie bij ADHD**

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie	Leeftijd gemiddeld (sd) Range	Interventie	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
<b>IJzer</b>							
Panahandeh 2017 [84]	RCT	ADHD en laag ferritine niveau N = 42	Actief: 8,95j (2,83) Controle: 7,57j (1,91)	Ferrous sulfate tablet 5 mg/kg plus MPA tot 1 mg/kg per dag voor 2m. Controlegroep alleen MPA	CSI-4	Na 2 maanden sig. verschil tussen actieve groep en controle op de CSI-4 inattentive schaal, hyperactiviteit/impulsiviteit schaal en totale scores; in alle gevallen was de score lager in de actieve groep.	Gemiddeld
<b>Vitamine D</b>							
Elshorbagy 2018 [85]	RCT	ADHD met vitamine D deficiëntie N = 40	9,3j (2,6) Range 7-14j	3000 IU vitamine D per dag voor 12w of placebo. Beide groepen kregen ook MPA.	CPRS, 'ADHD domeinen' en 'Weekly parent rated behavior'	Alleen resultaten CPRS gerapporteerd: kinderen in vitamine D supplementie groep lieten op 4/4 subschalen sig. verbetering zien. Kinderen in placebogroep lieten alleen verbetering zien op oppositioneel gedrag schaal.	Sterk
Mohammad-pour 2016 [86]	RCT	ADHD N = 62	7,87j (1,61) Range 5-12j	2000 IU vitamine D per dag voor 8w of placebo. Beide groepen kregen ook MPA.	CPRS, ADHD-RS en WPREMB	Avond symptomen en totale score op de WPREMB waren sig. verschillend tussen de 2 groepen op 4 en 8 weken (lagere score in vitamine D groep). CPRS en ADHD-RS geen verschillen in groepen na supplementie.	Sterk
<b>Andere micronutriënten</b>							
Riahi 2018 [96]	RCT	ADHD N = 66	Actief: 8,13j (1,38) Placebo: 8,24j (2,18) Range 6-12j	5mg FZ per dag + MPA of placebo + MPA. Voor 8w	CPRS	Geen sig. verschil in groepen aan het einde behandeling en geen sig. verandering over tijd.	Gemiddeld
El Baza 2016 [87]	RCT	ADHD + magnesium-tekort N = 18	7,7j (1,6) Range 6-16j	200mg magnesium per dag of niks voor 8w	CPRS	Sig. verbetering van baseline naar follow-up in hyperactiviteit, impulsiviteit, <i>inattention</i> en oppositioneel voor magnesiumgroep. Alleen sig. verbetering oppositioneel voor controlegroep. % verbetering alleen sig. verschil tussen magnesium- en controlegroep voor <i>inattention</i> en hyperactiviteit.	Gemiddeld

Ghanizadeh 2013 [95]	RCT	ADHD N = 49	Actief: 9.6j (2.8) Controle: 9.9j (2.5)	5mg FZ per dag + MPA of alleen MPA. Voor 8w	DMS-IV gebaseerde ouder ADHD vragenlijst	Geen verschil tussen groepen voor <i>inattention</i> en impulsiviteit.	Zwak
Ornøy 2013 [89]	Historisch prospectief cohort	NVT N = 332	Blootgesteld: 4.39j (0.06) Controle: 4.04j (0.07) Range 3-5j <sup>1</sup>	> 1 maand blootgesteld aan babyvoeding zonder thiamine (vitamine B1) maar geen klinische tekenen van tekort tijdens blootstellingsperiode of controlegroep	CRS-R	De blootgestelde kinderen hadden een sig. hogere kans op een <i>impaired</i> CRS-R (<60) dan de controlegroep (OR=4.18*)	NVT
Uckardes 2009 [88]	RCT	N = 218	Actief: 8.45j (0.67) Placebo: 8.5j (0.65)	15mg zink siroop 5x per week of placebo siroop. 10w	CPRS en CTRS	Prevalentie kinderen met klinisch sig. ouder rating voor <i>attention deficit</i> en hyperactiviteit nam sig. af in zink groep. Voor de placebo groep was er een afname in oppositioneel gedrag. Effect was groter in subgroep analyse van kinderen met een laagopgeleide moeder. Er waren geen effecten voor de CTRS.	Sterk
Coleman 1975 [90]	Trial	Hyperactieve kinderen N = 6	Range 8-13j	Vitamine B6, methylfenidaat of placebo, duur onduidelijk.	Eisenberg en Connor scales door moeders, vaders en leerkracht	De laagste gedragscore (minste hyperactiviteit) in de periode waarin vitamine B6 toegediend werd en de placeboperiode na de vitamine B6 toediening ( <i>carry-over</i> effect).	Zwak
<b>Combinaties vitaminen, multivitaminen</b>							
Rucklidge 2018 [93]	RCT	ADHD N = 93	Actief: 10.06j (1.56) Placebo: 9.43j (1.53)	Daily Essential Nutrients supplement bestaande uit 13 vitaminen, 17 mineralen en 4 aminozuren lijkt op EMPowerplus. Of placebo. 10w tot 12 capsules per dag.	CGI-I, C-GAS, ADHD-RS-IV, CMRS-P, CPRS-R:L, SDQ ouder, CTRS-R, SDQ leerkracht, BRIEF leerkracht, MYMOP	Van de 3 primaire maten 1 sig. verschil tussen supplement- en placebo groep CGI-overall (ES=0.46*). Geen verschil voor de ADHD-RS of CPRS-R:L ES=0.13. Secundaire maten 5/13 significant beter in supplementgroep t.o.v. placebo groep	Gemiddeld
Firouzkouhi 2016 [91]	RCT	ADHD N = 40	Actief: 9.6j (1.5) Placebo: 8.9j (1.6) Range 6-12j	133mg zink, 333mg calcium, 5 mg magnesium per dag + MPA of placebo + MPA voor 8w	ADHD rating scale questionnaire	Sig. verschil tussen actieve groep en placebo voor totale score, maar alleen voor 'inactief' en 'gecombineerd' subtype van ADHD.	Gemiddeld

Gordon 2015 [92]	Trial	ADHD N = 14	10.18j (1.58) Range 8-12j	EMPowerplus capsules <sup>2</sup> tot 15 per dag. 8w capsules, 4w geen, 8w capsules, 4w geen. Geen placebo.	CPRS, CGI, SDQ, ADHD-RS-IV, YMRS, CDRS, CGAS, MYMOP	Afname in ADHD symptomen, verbeterde stemming, beter algemeen functioneren in interventiefase; tijdens de fase dat de kinderen het supplement niet kregen werden symptomen weer slechter. 71% van de kinderen had minimaal 30% afname van ADHD symptomen aan einde 2e behandeling; 79% van de kinderen waren veel verbeterd of heel veel verbeterd aan einde van 2e fase op basis van CGI 'algemeen functioneren'.	Zwak
Dykman 1998 [94]	Trial	ADHD N = 17	Range 6-14j	Glyconutritional <sup>3</sup> supplement 3w alleen daarna 3 w ook een phytonutritional <sup>4</sup> supplement Geen placebo	Zelf samengestelde ADHD rating scale gebaseerd op DSM, ingevuld door ouders en leerkracht	Er was een sig. daling in gemiddelde symptoomscore over de tijd heen bij de ouder rating, bij leerkrachten was er een niet- sig. daling	Gemid- deld

\* =significante resultaten, ADHD=Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD-RS-IV=ADHD rating scale-IV, ass.=associatie, BRIEF=Behaviour Rating Inventory of Executive Function, CDRS=Children's Depression Rating Scale, CGAS=Children's Global Assessment Scale, CGI=Clinical Global Impressions Scale, CMRS-P=Child Mania Rating Scale, CMRS-R/CPRS-R/CPRS-R:L=Conner's Parent Rating Scale (Revised Long form), CRS-R=Conner's Rating Scale Revised, CSI-4=Child Symptom Inventory, CTRS-R=Conner's Teacher Rating Scale (Revised), ECI=Early Childhood Inventory, ES=effect size, FZ=foliumzuur, IU=international unit, HBQ=MacArthur Health and Behavior Questionnaire, m=maand, MPA=methylfenidaat, MYMOP=The Measure Yourself Medical Outcome Profile, RCT=randomized controlled trial, SDQ=Strengths and Difficulties Questionnaire, sig.=significant, YMRS=Young Mania Rating Scale, w=week, WPREMB=Weekly Parent Ratings of Evening and Morning Behavior

<sup>1</sup> Gemiddelde leeftijden van het hele sample n = 430.

<sup>2</sup> EMPowerplus capsules bevat vitamine A, C, D, E, B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, H, calcium, ijzer, fosforus, jodium, magnesium, zink, selenium, koper, mangaan, chroom, molybdenum, kalium, dl-phenylalanine, glutamine, citrus bioflavonoïde, druivenpit, choline bitartrate, inositol, ginkgo biloba, methionine, germanium sesquioxide, borium, nikkel en vanadium.

<sup>3</sup> Glyconutritional supplement bevat: galactose, glucose, mannose, N-acetylneuraminic acid, fucose, N-acetylgalactosamine, N-acetylglucosamine, xylose.

<sup>4</sup> Phytonutritional supplement bevat: gedroogde broccoli, spruiten, kool, wortel, bloemkool, knoflook, boerenkool, ui, papaja, ananas, tomaat, knolraap en aloë vera.

**Tabel 10**  
**Meta-analyses en reviews met betrekking tot diëten voor ASS**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie-design(s)	Effect	Eind-oordeel <sup>1)</sup>
<b>Gluten- en/of caseïnevrij dieet</b>					
Piwoarczyk 2018 R [97]	Gluten- en caseïnevrij dieet	Gedrag en ASS gerelateerde uitkomsten	6 RCT	2/6 studies sig. verschillen in ASS kernsymptomen 2/6 studies sig. verschillen op subdomeneinen	0
Mari-Bauset 2014 R [98]	Gluten- en/of caseïnevrij dieet	ASS gedragssymptomen of biomedische symptomen	4 RCT, 7 trials <sup>1</sup>	8/11 studies verbeteringen. 3/11 studies geen sig. gedragsverbeteringen	+
Hurwitz 2013 R [99]	Gluten- en caseïnevrij dieet of glutenvrij dieet	Gedrags- of ontwikkelingsuitkomsten	4 RCT	2/4 studies sig. positief effect	0
Buie 2013 R [100]	Gluten- en/of caseïnevrij dieet	Autisme	2 RCT, 4 trials	4/6 studies gedragsverbeteringen	+
Mulloy 2010 + 2011 R [101, 102]	Dieet dat caseïne en/of gluten vermindert of verwijderd	Variabelen die gerelateerd zijn aan verbetering van ASS symptomen	4 RCT, 7 trials <sup>2</sup>	7/11 studies positieve effecten van dieet 2/11 studies geen sig. effecten 2/11 studies gemengde effecten	0
Millward 2008 + 2004 R [103, 104]	Gluten- en/of caseïnevrij dieet	Gedragsobservaties en gestandaardiseerde assessment van autistisch gedrag, communicatie en taal.	2 RCT	1/2 studies positieve effecten van het dieet op autistische kenmerken, communicatie en interactie en sociale isolatie	0
Christison 2006 R [105]	Gluten en/of caseïne eliminatie dieet	Klinische maten in kinderen met ASS	1 RCT, 6 trials	7/7 studies verbeteringen	+
<b>Ketogeen dieet</b>					
Bostock 2017 R [106]	Ketogeen dieet	ASS	1 trial	40% deelnemers viel uit, van de overige deelnemers 2 deelnemers grote verbeteringen op de CARS, de rest milde tot medium verbetering	NVT
Castro 2015 R [107]	Ketogeen dieet	Gedragsymptomen	2 trials <sup>3</sup>	2/2 studies alle deelnemers verbeterde score op CARS (onduidelijk of sig.)	0



<b>Verschillende diëten</b>						
Gogou 2018 R [108]	(I) Ketogeen (II) Gluten- en caseïnevrij dieet (III) Glutenvrij en aangepast ketogeen dieet en MCT	Niet gespecificeerd (verschillende maten gerapporteerd)	(I) 1 trial (II) 3 RCT, 1 trial (III) 1 trial	(I) 10/30 deelnemers sig. of geringe verbetering (II) 2/4 studies sig. positieve effecten dieet op klinische ASS aspecten (III) Alleen verbetering op sociale affect score		NVT
Li 2017 R [109]	(I) Gluten- en caseïnevrij dieet <sup>4</sup> (II) Kameelmelk	Kernsymptomen van ASS	(I) 4 RCT, 1 trial (II) 2 RCT	(I) 4/5 studies geen sig. verschillen (II) 2/2 studies sig. verbetering in CARS in rauwe kameelmelk groep.		NVT
Williamson 2017 R [112]	(I) Gluten en/of caseïne eliminatie dieet (II) Kameelmelk <sup>5</sup>	Kernsymptomen en gerelateerde symptomen van ASS	(I) 7 RCT (II) 1 RCT	(I) 2/7 studies verbetering met dieet op subschalen 1/7 studies verbetering alleen na 12m dieet, niet na 24m dieet (II) Geen sig. verschil in CARS score tussen kameelmelk- en koemelkgroep		NVT
Sathe 2017 R [111]	(I) Gluten en/of caseïne eliminatie dieet (II) Kameelmelk (III) Glutenvrij dieet (IV) Gluten- en zuivelvrij dieet <sup>6</sup>	ASS	(I) 5 RCT (II) 1 RCT (III) 1 RCT (IV) 1 RCT	(I) 3/5 studies geen sig. effecten van dieet, 2/5 studies verbeteringen met dieet, 1/5 studies verbetering alleen na 12m dieet, niet na 24m dieet. (II) Geen sig. verschil in CARS score tussen kameelmelk en koemelk (III) Sig. verbetering in stereotypisch gedrag en communicatie in glutenvrije groep t.o.v. controlegroep (IV) Geen groepsverschil tussen dieetgroep en controle groep voor uitdagend gedrag		NVT
Brondino 2015 R [110]	(I) Gluten en/of caseïne eliminatie dieet (II) Ketogeen dieet (III) Chany dieet <sup>7</sup> (IV) Kameelmelk <sup>8</sup>	Kernsymptomen van ASS	(I) 4 RCT (II) 1 trial (III) 1 RCT (IV) 2 RCT	(I) 2/4 studies sig. verbetering van dieet (II) Verbetering door dieet (III) Sig. verbetering op ATEC in experimentele groep (IV) 2/2 studies sig. verbetering op CARS		NVT

ASS=autisme spectrum stoornis, ATEC=Autism Treatment Evaluation Checklist, CARS=Childhood Autism Rating Scale, m=maand, MCT=Medium Chain Triacylglycerol, R=review, RCT=randomized controlled trial, sig.=significant

<sup>1</sup> Additioneel waren er vijf case studies, één studie in volwassenen en kinderen, twee reviews, één studie met focus op vertering, één conferentiesamenvatting en één studie in-progress geïnccludeerd, deze zijn hier niet meegenomen.

<sup>2</sup> Additioneel waren vier case studies geïnccludeerd, deze zijn hier niet meegenomen.

<sup>3</sup> Additioneel waren twee case studies geïnccludeerd en één studie gefocust op epileptische aanvallen, deze zijn hier niet meegenomen.

<sup>4</sup> Er werd ook gekeken naar vetzuren en vitamines en mineralen, zie de andere tabellen.

<sup>5</sup> Er werd ook een aantal gluten/caseïne challenge studies meegenomen, die zijn hier niet meegenomen; er werd ook gekeken naar vetzuren en vitamines, zie de andere tabellen.

<sup>6</sup> Er werd ook gekeken naar vetzuren en vitamines, zie de andere tabellen.

<sup>7</sup> Chany dieet is een traditioneel Chinees dieet waarbij de inname van sommige voedingsmiddelen die 'interne hitte' veroorzaken beperkt wordt.

<sup>8</sup> Er werd ook gekeken naar N-3 vetzuren en vitamines/mineralen, zie de andere tabellen in deze review; er werd ook één studie opgenomen die keek naar elementaire voeding met vrije aminozuren echter het was onduidelijk wat de uitkomstmaat was, deze studie is hier niet meegenomen.

<sup>1</sup> Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 11**  
**Losse studies met betrekking tot diëten voor kinderen met ASS.**

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie	Leeftijd Gemiddeld (SD) Range	Interventie	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
El-Rashidy 2017 [129]	RCT	ASS N= 45	5.29j Range 3-8j	(I) Modified Atkins diet (MAD) (II) GFCF (III) Controle + gedragstherapie voor alle condities 6m	CARS en ATEC	MAD groep sig. verbetering in CARS score en verbetering op 3/4 subschalen van ATEC. GFCF groep sig. verbetering in CARS score en verbetering op 2/4 subschalen van ATEC. Geen veranderingen in controlegroep	Zwak
Pennesi 2012 [130]	CS	ASS N = 387	?	Vragenlijst over implementatie van GFCF dieet	Veranderingen in autisme gerelateerde symptomen en gedrag	Ouders die alle gluten en/of caseïne elimineerden rapporteerden grotere verbeteringen van ASS gedrag, fysiologische symptomen, en sociaal gedrag na de start van het dieet dan diegenen die niet alles elimineerden. Kinderen met voedselallergieën, voedselgevoeligheden en gastro-intestinale problemen lieten een grotere verbetering zien met GFCF dan kinderen zonder die problemen	NVT
Harris 2012 [131]	CS	ASS N = 13	9j (1.9) Range 5-12j	FFQ om adherence met GFCF dieet te bepalen	CARS	Er was geen sig. correlatie tussen adherence aan GFCF dieet en CARS score. 100% van de ouders rapporteerden een gedragsverbetering van hun kind na beginnen GFCF dieet.	NVT
Amin 2011 [132]	Trial	ASS N = 42	50.6m (11.38)	GFCF dieet voor 6m	CARS	Er was een sig. verbetering in de gemiddelde totale CARS score. Bij kinderen zonder dermorfine in het bloed bij 8/9 subschalen sig. bij kinderen met dermorfine 6/9 subschalen sig.	Zwak
Nazni 2008 [133]	Trial	ASS N = 30	Range 3-11j	CF, GF of GFCF dieet advies 2m	Gedrag genoteerd door ouders	In alle drie de dieetgroepen lieten kinderen gedragsverbetering zien	Zwak

Al-Ayadhi 2015 [134]	RCT	ASS N= 65	7.8j Range 2-12j	500ml rauwe kameelmelk, 500ml gekookte kameelmelk of 500ml koemelk (placebo) per dag voor 2w	CARS, SRS en ATEC	Sig. afname in CARS score voor zowel rauwe als gekookte kameelmelk groep. Kinderen die rauwe kameelmelk kregen lieten sig. afname zien op 3/5 subschalen van de SRS, gekookte melk op 1/5 subschalen en koemelk geen sig. afname. Op de ATEC was alleen sig. afname op 1 subschaal voor de gekookte melk groep.	Zwak
----------------------------	-----	--------------	---------------------	---	-------------------	--	------

ASS=autisme spectrum stoornis, ATEC=Autism Treatment Evaluation Test questionnaire, CARS=Childhood Autism Rating Scale, CF=caseïne vrij, CS=cross-sectioneel, GF=gluten free diet, j=jaar, m=maand, RCT=randomized controlled trial, sig.=significant, SRS=Social Responsiveness Scale, w=week

**Tabel 12**  
**Meta-analyses en reviews met betrekking tot de relatie tussen PUFA en ASS**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie-design(s)	Effect	Eindoordeel <sup>a</sup>
<b>Suppletie</b>					
Cheng 2017 MA [113]	N-3 vetzuur suppletie	Verandering van ASS ernst schaal of verandering in secundaire gedragsymptomen van ASS	5 RCT <sup>1</sup>	Sig. kleine effecten voor ABC: hyperactiviteit ( $g = -0.348^*$ ), lethargie ( $g = -0.447^*$ ) en stereotypie ( $g = -0.404^*$ ).	+
Horvath 2017 MA [114]	N-3 vetzuur suppletie	ASS symptomen	5 RCT	Voor de meeste gebruikte meetinstrumenten/schalen geen sig. effecten. Studies die ABC gebruikten: een sig. verbetering op lethargie in de n-3 groep (pooled MD: 1.98*). Studies die BASC gebruikten: sig. verslechtering voor externaliserend gedrag (pooled MD: -6.22*) en sociale vaardigheden in n-3 groep. Eén studie liet een verbetering zien op VABS dagelijks leven component voor diegenen in n-3 groep (MD=6.2*).	0
James 2011 MA [115]	N-3 vetzuur suppletie	Verbetering in sociale interactie, communicatie of stereotypie.	2 RCT	Geen sig. verbeteringen	0
Agostoni 2017 R [116]	N-3 PUFA suppletie	Kernsymptomen van ASS	2 RCT <sup>2</sup>	Elke studie liet verbetering zien voor suppletiegroep op sommige (sub)schalen maar niet alle	0
Gogou 2017 R [117]	Vetzuur suppletie	Klinische parameters van ASS	4 RCT	4/4 studies geen sig. effecten	0
Li 2017 [109, 118] <sup>3</sup> R	N-3 vetzuur suppletie	Kernsymptomen van ASS	5 RCT <sup>4</sup>	4/5 studies geen sig. effecten van suppletie 1/5 studies sig effecten op sommige (sub)schalen	0
Sathe 2017 R [111]	N-3 vetzuur suppletie <sup>5</sup>	ASS	4 RCT	3/4 studies lieten verbetering zien op 1 of meer subschalen	+
Williamson 2017 R [112]	N-3 suppletie <sup>6</sup>	Kernsymptomen of gerelateerde symptomen van ASS	4 RCT	Voor de meeste gebruikte meetinstrumenten/schalen geen sig. effecten. 2/4 studies sig. verbeterde score op subschalen voor suppletie t.o.v. placebo 1/4 studies sig. betere score voor placebogroep t.o.v. suppletiegroep op subschaal.	0
Brondino 2015 R [110]	N-3 vetzuur suppletie <sup>7</sup>	Kernsymptomen van ASS	5 RCT <sup>8</sup>	4/5 studies geen sig. verschillen 1/5 studie 20/30 kinderen lieten verbetering zien	0

Roux 2015 R [119]	N-3 vetzuur supplementie	Gedragsproblemen bij kinderen met ASS	5 RCT, 1 trial	3/6 studies wel verbeteringen maar niet sig. 2/6 studies geen sig. verbeteringen 1/6 studies sig. verbeteringen op de ATEC	0
Bent 2009 R [120]	N-3 vetzuur supplementie	Kernsymptomen van ASS of geassocieerde symptomen	1 RCT, 2 trials <sup>9</sup>	3/3 studies verbeteringen (1 trend, 2 onduidelijk)	+
<b>Bloedwaarde</b>					
Tesei 2017 R [55]	DHA of EPA in bloed	Autisme (niet verder gespecificeerd)	1 RCT, 1 trial, 10 CC <sup>10</sup>	8/9 studies diegenen met autisme t.o.v. controles: lager DHA niveau 1/6 studies diegenen met autisme t.o.v. controles: lager EPA niveau 1 studie liet sig. negatieve correlatie tussen CARS en DHA zien	+

\* = significantie resultaten, ABC=Aberant Behavior Checklist, ASS=autisme spectrum stoornis, ATEC=Autism Treatment Evaluation Checklist, BASC=Behavior Assessment System for Children, CARS=Childhood Autism Rating Scale, CC=case control studie, DHA=docosahexaeenzuur, EPA=eicosapentaeenzuur, MA=meta-analyse, MD=mean difference, PUFA=polyunsaturated fatty acid, R=review, RCT=randomized controlled trial, sig.=significant, VABS=Vineland Adaptive Behavior Scale

<sup>1</sup> Eén studie met gemiddelde leeftijd 14,6 jaar.

<sup>2</sup> Eén studie includeerde ook volwassenen, deze is hier geëxcludeerd.

<sup>3</sup> Beide manuscripten rapporteren dezelfde studies met dezelfde uitkomsten.

<sup>4</sup> Eén studie ook in volwassenen, deze is hier geëxcludeerd.

<sup>5</sup> Er werd ook gekeken naar vitaminen en glutenvrij/caseïnevrij dieet, zie andere tabellen.

<sup>6</sup> Er wordt ook o.a. gekeken naar methyl B12, L-carnitine, PUFA en glutenvrij/caseïnevrij dieet, zie andere tabellen.

<sup>7</sup> Er werd ook gekeken naar vitaminen en glutenvrij/caseïnevrij dieet, zie andere tabellen.

<sup>8</sup> Eén studie exclusief in volwassenen, hier geëxcludeerd.

<sup>9</sup> Eén studie exclusief in volwassenen, één case studie, en één studie gebruikte taal als uitkomstmaat; alle zijn hier geëxcludeerd.

<sup>10</sup> Eén studie exclusief in adolescenten, deze is hier geëxcludeerd.

<sup>11</sup> Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 13**  
**Losse studies met betrekking tot PUFA suppletie en ASS.**

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie	Leeftijd gemiddeld (sd) Range	Interventie	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
Keim 2018 [135]	RCT	Prenataal + verhoogde score op ASS vragenlijst N=31	Mediaan interventie: 30m; Mediaan placebo 25m Range 18-38m	706 mg N-3 vetzuren (o.a. 338mg EPA, 225mg EPA), 280mg n-6 vetzuur en 306mg n-9 vetzuur. Of placebo 90d	PDDST-II, BITSEA, 2 losse vragen mbt gedeelde aandacht en reageren op eigen naam	De interventiegroep had sig. grotere verbeteringen in de BITSEA-ASD schaal dan de placebogroep: gestandaardiseerde effectgrootte = -0.71	Sterk
Parellada 2017 [137]	RCT	PDD-NOS N = 77	PP sample: 9.72j (3.64)	577.5mg EPA, 385mg DHA (5-11j) 693mg EPA, 462mg DHA (12-17j) of placebo Na 8w 2w wash-out en toen cross-over	SRS en CGI-S	Geen sig. interventie-effect. In subgroep analyse (<12j en >12j) trend voor sig. interventie-effect op sociale motivatie (p=0.051, <12j) en sig. interventieeffect op sociale communicatie (p=0.038, >12j)	Zwak
Ooi 2015 [136]	Trial	ASS N = 41	11.66j (3.05)	840mg DHA, 192mg EPA, 66mg AA, 144mg GLA, 60mg vitamine E, 3mg tijm olie Geen placebogroep 12w	SRS-P en CBCL	Sig. verbeteringen op alle schalen van de SRS-P. Sig. verbeteringen op sociale problemen en aandachtsproblemen subschaal van CBCL.	Zwak

ASS=autisme spectrum stoornis, BITSEA=Brief Infant Toddler Social and Emotional Assessment, CBCL=Child Behavior Checklist, CGI-S=Clinical Global Impression-Severity, d=dagen, DHA=docosahexaeenzuur, EPA=eicosapentaeenzuur, GLA= gamma-linoleenzuur, j=jaar, m=maanden, PDDST-II=Pervasive Developmental Disorders Screening Test II, Stage 2, PDD-NOS=Pervasieve ontwikkelingsstoornissen, RCT=randomized controlled trial, sig.=significant, SRS=Social Responsiveness Scale, SRS-P=Social Responsiveness Scale Parent, w=weken

**Tabel 14**  
**Meta-analyses en reviews met betrekking tot de relatie tussen micronutriënten en ASS**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie- design(s)	Effect	Eind- oordeel <sup>1</sup>
<b>Vitamine D</b>					
Wang 2016 MA [121]	Vitamine D conc. in bloed	ASS	11 CC	11/11 studies lieten sig. lagere vitamine D concentratie zien in diegenen met ASS t.o.v. controles. MA: gewogen gemiddelde verschil -8.63*.	+
Focker 2017 R [7]	(I) Vitamine D status (II) Vitamine D suppletie	ASS	(I) 13 CC <sup>1</sup> (II) 1 RCT, 3 Trials <sup>2</sup>	(I) 8/13 studies kinderen met ASS t.o.v. controles lagere vitamine D in bloed. 1/13 studies alleen bij jongens met ASS lagere vitamine D in bloed. 4/13 geen verschil in vitamine D bloedwaarde tussen kinderen met ASS en controles. (II) RCT: geen sig. verschil in ASS symptomen interventie- en controlegroep. 3/3 trials lieten positief effect van vitamine D suppletie op ASS symtroom scores zien.	(I) 0 (II) +
Gillberg 2017 R [122]	(I) Vitamine D niveau (II) Vitamine D suppletie (III) Cholesterol	ASS	(I) 7 CC, 1 CC gevolgd door trial <sup>3</sup> (II) 1 RCT, 1 Trial (III) 1 ondui- delijk <sup>4</sup>	(I) 6/8 CC studies lieten een lagere vitamine D concentratie zien bij diegenen met ASS t.o.v. gezonde controle. 1/8 studies liet geen verschil zien. 1/8 studies rapporteerde lagere vitamine D concentratie bij diegenen met ernstige ASS dan diegenen met milde ASS. 3/3 studies die vitamine D concentratie relateerden aan score op een ASS vragenlijst lieten een negatieve relatie zien. (II) 2/3 interventie studies lieten verbeteringen in ASS symptomen zien. (III) Geen correlatie tussen cholesterol en score uit ADI-R.	+
Mazahery 2016 [8] R	(I) Vitamine D status (II) Vitamine D suppletie	ASS	(I) 12 CC, 1 CC gevolgd door trial <sup>5</sup> (II) 1 RCT, 2 Trials	(I) 8/13 studies: sig. lagere vitamine D status bij kinderen met ASS t.o.v. controles. 1/13 studies: borderline verschil kinderen met ASS t.o.v. controles. 4/13 studies: geen sig. verschillen kinderen met ASS t.o.v. controles. (II) 2/4 studies: positieve effecten op sommige (sub)schalen. 2/4 studies: geen sig. effect van suppletie.	0
Kocovska 2012 [123] R	Vitamine D plasma niveau	ASS	2 CC <sup>6</sup>	1/2 studies lagere vitamine D status bij kinderen met ASS t.o.v. controles. 1/2 studies geen sig. verschil tussen diegenen met ASS en controles.	0
<b>Vitamine B6 + magnesium</b>					
Murza 2010 R [124]	Vitamine B6 + magnesium Suppletie	ASS	1 RCT	Geen effect suppletie op ASS symptomen (expressieve en receptieve taal, algemeen gedrag, oogcontact en gezelligheid).	0

Nye 2002 R [125]	Vitamine B6 + magnesium supplementie	ASS (verbaal gedrag, nonverbaal gedrag en sociale interactie)	2 RCT	2/2 studies geen sig. behandel-effect/geen verschil tussen interventie en placebo.	0
Kleijnen 1991 R [126]	Vitamine B6 supplementie	ASS	2 Trials, 3 Onduidelijk	2/3 studies die vitamine B6 in combinatie met magnesium gaven lieten een positief effect zien. 1/2 studies die alleen vitamine B6 gaven: sig. effect supplementie. 1/2 studies die alleen vitamine B6 gaven: geen sig. effect	0
<b>IJzer</b>					
Tseng 2018 R + MA [127]	IJzerniveau/ ijzerdeficiëntie	ASS	18 CC <sup>7</sup>	Serum ferritine (4 studies): geen verschil tussen diegenen met ASS en controles (g=0.016). Bloed ijzer (2 studies): geen verschil tussen diegenen met ASS en controles. Plasma ijzer (1 studie): sig. hogere conc. bij diegenen met ASS. IJzer in haar (12 studies): geen sig. verschillen tussen diegenen met ASS en controles (g=-0.219). ASS OR sig. verhoogd bij diegenen met ijzerdeficiëntie (2 studies, OR=1.39- 4.07*)	0
<b>Foliumzuur</b>					
Castro 2016 R [4]	Foliumzuur serum	ASS	1 CC <sup>8</sup>	Kinderen met ASS hadden sig. lager serum FZ niveau dan gezonde controles (serum vitamine B12 niveau was ook sig. lager en serum homocysteïne sig. hoger)	+
<b>Zink</b>					
Babaknejad 2016 MA [128]	Zinkniveau in haar, nagels, tanden of bloed	ASS	12 CC <sup>9</sup>	Haar, nagel en tanden zink status: geen sig. verschil tussen controles en diegenen met ASS (gemiddelde verschil -0.471). Plasma zink conc.: sig. verschil tussen controles en diegenen met ASS (gemiddelde verschil -0.253*). In een gecombineerd random effect model (haar + serum studies) geen sig. verschil in zinkstatus (gemiddeld verschil -0.414). In de sensitiviteitsanalyse wel een sig. associatie -0.37*.	0
<b>Multiple vitamine</b>					
Li 2017 [118] R	(I) Vitamine B12 supplementie (II) Vitamine D3 supplementie (III) Foliumzuur supplementie <sup>10</sup>	Kernsymptomen van ASS	(I) 1 RCT, 1 Trial (II) 1 RCT (III) 1 RCT	(I) 2/2 studies verbetering van de CGI-I score, maar niet op andere maten (II) Sig. verbetering op alle maten (ABC, CARS, ATEC, SRS) (III) Sig. verbetering verbale communicatie en overall CARS en GBR score	NVT
Li 2017 R [109]	(I) Vitamine B6 (+ magnesium) supplementie (II) Methyl B12 supplementie (III) Vitamine D3 supplementie (IV) Foliumzuur supplementie <sup>11</sup>	Symptomen van ASS	(I) 7 RCT (II) 2 RCT (III) 2 RCT (IV) 1 RCT	(I) 4/7 studies geen effecten van supplementie, 3/7 studies positief effect supplementie. (II) 2/2 studies verbetering van de CGI-I score, maar niet op andere maten. (III) 1 studie sig. verbetering op alle maten (ABC, CARS, ATEC, SRS), 1 studie alleen sig. verbetering op self-score van DD-CGAS (niet ABC, SCQ of SRS). (IV) Sig. verbetering verbale communicatie, VABS, ABC, ASQ, en BASC.	NVT



Gogou 2017 [117] R	(I) Aminozuren suppletie (II) Vitamine B6 (+ magnesium) suppletie (III) Vitamine B12 suppletie (IV) Vitamine C suppletie (V) Inositol suppletie <sup>11</sup>	Klinische aspecten van ASS	(I) 7 RCT (II) 3 RCT (III) 1 RCT (IV) 1 RCT (V) 1 RCT	(I) 3/7 studies geen positief effect, 4/7 studies positieve effecten, waarvan 3 met n-acetylcysteïne op irriteerbaarheid. (II) 2/3 studies geen positieve effecten, 1/3 studies positieve effecten. (III) Positieve effecten op CGI score in een subgroep. (IV) Positieve effecten (V) Geen positieve effecten	NVT
Sathe 2017 R [111]	(I) Methyl B12 suppletie (II) L-carnitine suppletie <sup>12</sup>	ASS	(I) 2 RCT (II) 2 RCT	(I) 1/2 studies verbetering op CGI in suppletiegroep t.o.v. placebo. (II) 1/2 studies verbetering in ernst van symptomen in suppletiegroep t.o.v. placebo.	NVT
Williamson 2017 R [112]	(I) Methyl B12 suppletie (II) L-Carnitine suppletie <sup>12</sup>	Kernsymptomen en gerelateerde symptomen van ASS	(I) 2 RCT (II) 2 RCT	(I) 1/2 studies verbetering op CGI in suppletiegroep, maar weinig andere verschillen. (II) 1/2 studies verbetering in ernst van symptomen in suppletiegroep t.o.v. placebo.	NVT
Brondino 2015 R [110]	(I) Vitamine B6 + magnesium suppletie (II) Methyl B12 suppletie (III) Methyl B12 + FZ suppletie (IV) Vitamine C suppletie (V) Multivitaminen suppletie (VI) L-carnosine suppletie (VII) Flavonoïde suppletie	Kernsymptomen van ASS	(I) 2 RCT (II) 1 RCT (III) 1 Trial (IV) 1 RCT (V) 1 RCT (VI) 1 RCT (VII) 1 Trial	(I) 2/2 studies geen verschil tussen groepen (II) Geen sig. verschil tussen groepen (III) Verbetering op alle Vineland subschalen (gemiddelde ES=0.59) (IV) Sig. verbeteringen in vitamine C suppletiegroep (V) Sig. verbetering in irriteerbaarheid in suppletiegroep (VI) Sig. verbeteringen in suppletiegroep in GARS (VII) Sig. verbeteringen op Vineland en ABC (sub)schalen	NVT

\* =significant resultaten, ABC=Aberrant Behavior Checklist, ADI-R=Autism Diagnostic Interview-Revised, ASQ=Autism Symptom Questionnaire, ASS=autisme spectrum stoornis, ATEC=Autism Treatment Evaluation Checklist, BASC=Behavior Assessment Scale For Children, CARS=Childhood Autism Rating Scale, CC=case control, CGI-I=Clinical Global Impression Scale of Improvement, DD-CGAS=Developmental Disabilities—Children's Global Assessment Scale, GARS=Gilliam Autism Rating Scale, MA=meta-analyse, OR=odds ratio, R=review, RCT=randomized controlled trial, SCQ=Social Communication Questionnaire, sig.=significant, SRS=Social Responsiveness Scale, VABS=Vineland Adaptive Behavior Scale.

<sup>1</sup> Additioneel werd één studie exclusief in adolescenten meegenomen, deze is in de huidige review niet meegenomen.

<sup>2</sup> Additioneel werden één case control en één prenatale studie meegenomen, deze zijn in de huidige review niet meegenomen.

<sup>3</sup> Additioneel werden drie studies in volwassenen en twee studies met focus op polymorfisme meegenomen, deze zijn in de huidige review niet meegenomen.

<sup>4</sup> Additioneel werd één studie waarbij de leeftijden niet vermeld zijn opgenomen in de studie, deze is in de huidige review niet meegenomen.

<sup>5</sup> Additioneel werd één studie in jongvolwassenen meegenomen, deze is in de huidige review niet meegenomen.

<sup>6</sup> Additioneel werden twee studies in volwassenen meegenomen, deze zijn in de huidige review niet meegenomen.

<sup>7</sup> Additioneel werden in de studie ook zeven studies beschreven die keken naar ijzerinname uit voedsel, en in één studie was de gem. leeftijd van deelnemers >12 jaar, deze is wel meegenomen in de MA.

<sup>8</sup> Additioneel waren er vier studies die keken naar verschil in foliumzuurinname tussen cases en controles, in drie studies kregen deelnemers supplementen maar werd geen ASS maat meegenomen, er werd ook gekeken naar prenataal foliumzuur; zie de andere tabellen in deze review.

<sup>9</sup> Er was additioneel 1 studie exclusief in volwassenen, die is hier niet meegenomen, maar wel meegenomen in MA.

<sup>10</sup> In deze studie werd ook gekeken naar N-3 vetzuren en GFCF dieet, deze studies zijn in de andere tabellen in deze review opgenomen; er werd ook gekeken naar probiotica, verteringsenzymen, kameelmelk en gluten- en caseïnesuppletie, deze studies zijn hier niet meegenomen.

<sup>11</sup> In deze studie werd ook gekeken naar N-3 vetzuren, deze studies zijn in de andere tabellen in deze review opgenomen.

<sup>12</sup> Er werd ook gekeken naar vetzuren en glutenvrij en caseïnevrije dieet, zie andere tabellen.

<sup>1</sup> Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 15**  
**Losse studies met betrekking tot micronutriënten suppletie bij ASS.**

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie	Leeftijd gemiddeld (sd) Range	Interventie	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
<b>Vitamine D</b>							
Ali 2018 [138]	P-CH	N = 2526 (bloed) N = 3825 (suppletie)	Baseline: 2.5j (1.6). Follow-up: 5.1j (2.3)	Bloed vitamine D gemeten bij baseline, vitamine D suppletie via vragenlijst bij baseline	ASS diagnose door huisarts	Geen sig. ass. tussen vitamine D in bloed en ontwikkelen ASS (RR=1.06). Geen sig. ass. tussen vitamine D suppletie en ontwikkelen ASS (aRR=0.86)	NVT
Bittker 2018 [139]	CC	ASS N = 1515	Cases: 7.3j (2.9) Controle: 5.5j (2.6)	Online vragenlijst vitamine D druppels als baby (duur en dosis) en foliumzuur suppletie tijdens zwangerschap	ASS diagnose	Vitamine D druppels (maanden x dosis): OR=0.982 (niet sig), aOR=1.006 (niet sig). Foliumzuur: OR=0.785 (niet sig), aOR=1.054 (niet sig).	NVT
Jia 2018 [140]	Trial	ASS N = 3	38, 19 en 48m	Vitamine D suppletie <sup>1</sup>	ABS en CARS	De scores op de CARS en ABC fluctueerden mee met de vitamine D serum waardes.	NVT
<b>Vitamine A</b>							
Guo 2018 [143]	Trial	ASS diagnose N = 33	5.14j (1.33)	Eenmalig 200.000 IU vitamine A supplement; geen placebo. Follow-up 6m	CARS en DSM-V criteria	9/15 subschalen van CARS + totale CARS score verbeterden sig. na vitamine A suppletie. 6/7 DMS-V criteria verbeterden na suppletie.	Zwak
Liu 2017 [144]	Trial	ASS N = 64	62.5m (16.34) Range 1-8j	Eenmalig 200.000 IU vitamine A supplement; geen placebo. Follow-up na 6m	SRS, CARS en ABC	Geen verschil in ABC, CARS of SRS na suppletie.	Zwak
<b>Foliumzuur</b>							
Sun 2016 [141]	Trial	ASS diagnose N = 66	Interv: 57.23m (15.06), Controle: 51.75m (12.72)	800µg FZ per dag; geen placebo 3m <sup>2</sup>	ATEC, CARS, ABC en PEP-3	5/25 van de gerapporteerde (sub)-schalen lieten een sig. interactie zien tussen interventie (FZ) en lesprogramma.	Zwak

Gillberg 1986 [142]	Trial	Autisme + fragile x positief + verstandelijk beperkt N = 4	Range 6-14j	FZ suppletie 0.5mg/kg/d (A) of Placebo (B) voor 3m in A-B-A of B-A-B design.	ABC en andere checklists en vragenlijsten m.b.t. autisme	1 deelnemer verbeterde met FZ, 1 deel- nemer liet geen effect zien, 2 deelnemers lieten onduidelijke effecten zien.	Zwak
<b>Andere nutriënten</b>							
Fattal- Valevski 2009 [145]	P-CH	ASS N = 40	Blootgesteld: 31.8m (4.1) Controle: 32.2m (3.9) Range 24-39m	>1 maand blootgesteld aan babyvoeding zonder thiamine (vitamine B1) in het 1e levensjaar maar geen neurologische abnormaliteiten bij start studie- of controlegroep	M-CHAT en CARS	Geen sig. verschillen voor CARS of M-CHAT tussen thiaminedeficiënte groep en controlegroep.	NVT
Antonucci 2017 [146]	Trial	ASS N = 44	2.5-14j	0.01mL Rerum per week = supplement dat chondroïtinesulfaat, vitamine D3 en oliezuur bevat. Sommige kinderen kregen meer op basis van lichaamsgewicht. 2m	Aangepaste CGI-I	32/44 deelnemers lieten een verbetering zien. 28/32 lieten een matige tot aanzienlijke verbetering zien.	Zwak

ABC=Aberrant Behavior Checklist, aOR=adjusted odds ratio, aRR=adjusted relative risk, ass.=associatie, ASS=autisme spectrum stoornis, ATEC=Autism Evaluation Treatment Checklist, CARS=Childhood Autism Rating Scale, CC=case control, CGI-I=Clinical Global Impression Scale of Improvement, d=dag, FZ=foliumzuur, IU=international unit, j=jaar, m=maand, M-CHAT=Modified Checklist for Autism in Toddlers, OR=odds ratio, P-CH=prospectief cohort, PDD-BI=Pervasive Development Disorder Behavior Inventory, PDD-NOS=Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified=Pervasieve Ontwikkelingsstoornis, PEP=Psychoeducational Profile, PGI-R=Parent Global Impressions, RR=relative risk, SRS=Social Responsiveness Scale

<sup>1</sup> Voor één kind wordt benoemd dat hij 150 000 IU vitamine D intramusculair toegediend kreeg eenmaal per maand plus 800 IU oraal per dag, voor de andere twee kinderen is alleen benoemd dat ze vitamine D suppletie kregen.

<sup>2</sup> Alle deelnemers namen ook deel aan een speciaal lesprogramma voor kinderen met ASS.

**Tabel 16**  
**Meta-analyses en reviews met betrekking tot de relatie tussen diëten en micronutriënten en depressie**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie-design(s)	Effect
Khalid 2016 R [148]	Voedingspatronen	Depressie en gerelateerde uitkomsten	1 P-CH, 6 CS <sup>1</sup>	Geïnccludeerde studies hadden diverse methoden voor meten voedingsinname en mentale gezondheid en waren dus lastig te vergelijken. Over het algemeen bewijs ass. tussen gezond voedingspatroon of consumptie van hoge kwaliteit voedsel en lager depressieniveau of betere mentale gezondheid.
O'Neil 2014 R [147]	Voedingspatronen	Internaliseringsstoornis (depressie, low mood, depressieve symptomen, emotionele problemen en anxiety)	2 P-CH, 4 CS <sup>2</sup>	Geïnccludeerde studies hadden diverse methoden voor meten voedingsinname en mentale gezondheid en waren dus lastig te vergelijken. Er leek een ass. te zijn tussen ongezond voedingspatroon en slechtere mentale gezondheid. De relatie tussen gezond voedingspatroon of consumptie van hoge kwaliteit voeding en betere mentale gezondheid was inconsistent.
Lopresti 2015 R [149]	Nutriënt supplementie: (I) N-3 PUFA (II) Vitamine C (III) Vitamine D status (IV) Zinksuppletie (V) IJzersuppletie en -status (VI) B-vitamine supplementie	Major depressie of depressieve en andere affectief-gerelateerde symptomen.	(I) 1 RCT (II) 1 RCT (III) 1 P-CH (IV) 1 RCT (V) 1 RCT, 1 CC (VI) 1 Trial <sup>3</sup>	(I) Significant behandel-effect van N-3 PUFA op de CDRS, CDI en CGI. 7/10 kinderen die PUFA kregen hadden een >50% afname in CDRS in vergelijking tot 0 kinderen in de placebogroep. 4/10 kinderen voldeden aan de criteria voor remissie na suppletie. (II) Aanvullend op fluoxetine; diegene met vitamine C hadden sig. hogere afname in depressieve symptomen dan de placebogroep op CDRS en CDI, maar niet op CGI. (III) Serum vitamine D2 en D3 op 9.8j niet geass. met lager niveau depressieve symptomen op 10.6j. (IV) Gezondheids-effecten van zink in schoolkinderen. Aan einde van de studie geen effect, maar een grotere toename in serum zinkconcentratie was geass. met afnemen in depressie, <i>anxiety</i> en internaliserende symptomen. (V) (a) Kinderen kregen van 6m tot 1j ijzersuppletie of placebo. Op 10j geen verschil op CBCL tussen groepen; (b) Kinderen met ijzerdeficiënte anaëmia hadden verhoogd risico op depressie (OR=2.34) en bipolaire stoornis (OR=5.78). (VI) Multivitaminen met hoge dosis vitamine B. ITT analyse sig. afname op de YOQ en de YMRS, in PP ook sig. op 7/8 subschalen van de CBCL.
Van de Rest 2012 R [150]	N-3 PUFA supplementie <sup>4</sup>	Depressieve stoornis	1 RCT	Sig. behandel-effect van N-3 PUFA op de CDRS, CDI en CGI. 7/10 kinderen die PUFA kregen hadden een >50% afname in CDRS in vergelijking tot 0 kinderen in de placebogroep. 4/10 kinderen voldeden aan de criteria voor remissie.

ass.=associatie, CBCL=Child Behavior Checklist, CC=case control, CDI=Childhood Depression Inventory, CDRS=The Children's Depression Rating Scale, CS = cross-sectioneel, CGI=Clinical Global Impressions Scale, geass.=geassocieerd, ITT=intention to treat, j=jaar, OR=odds ratio, P-CH=prospectief cohort, PP=per protocol, PUFA=polyunsaturated fatty acids, R=review, RCT=randomized controlled trial, sig.=significant, YOQ=Youth Outcome Questionnaire, YMRS=Young Mania Rating Scale.

<sup>1</sup> Er waren 13 additionele studies waarbij de gemiddelde leeftijd > 12 jaar was.

<sup>2</sup> Er waren 7 additionele studies gemiddelde leeftijd > 12 jaar.

<sup>3</sup> Er waren 6 additionele studies in adolescenten, één studie met een onduidelijke uitkomstmaat en één studie naar SAME.

<sup>4</sup> In review werd ook gekeken naar vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12 maar hier waren geen supplementstudies m.b.t. depressie in kinderen voor.

Tabel 17

## Losse studies met betrekking tot de relatie tussen diëten en micronutriënten en depressie of bipolaire stoornis.

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie	Leeftijd gemiddeld (sd) Range	Interventie	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
<b>N-3 vetzuren</b>							
Arnold 2017, Fristad 2015, Young 2017, Fristad 2016 [152-155]	RCT	(I) N = 72 Depressieve stoornis (II) N = 23 Bipolaire stoornis of Cyclothyme stoornis	(I) 11.6j (2.1) Range 7-14j (II) 10.2j (2.2) Range 7-14j	Psychoeducational psychotherapy (PEP) + N-3 (2000mg totaal, 1400mg EPA, 200mg DHA, 400mg andere), PEP + placebo, actief monitoren (AM) + N-3 + AM + placebo. 12w	CDRS-R, YMRS (beide), K-SADS, KDRS, KMRS (bipolair), SNAP-IV, ECBI (gedeelte deelnemers)	(I) Geen sig. verschil in afname depressie tussen verschillende groepen. (II) Deelnemers in gecombineerde groep sig. verbeteringen op KDRS t.o.v. placebo en AM groep. Geen sig verschil in afname depressie tussen verschillende groepen. Gecombineerde groep verbeterde sig. meer dan de N-3 monotherapie op de KDRS. Sub sample SNAP-IV en ECBI: gecombineerde groep sig. verbetering op SNAP-IV en Hyperactiviteit/impulsiviteit subschaal. N-3 alleen sig. meer verbetering op inattentie t.o.v. placebo. N-3 (met of zonder PEP) sig. positiever op SNAP-IV en hyperactiviteit/impulsiviteit subschaal t.o.v. placebo.	(I) Sterk (II) Gemiddeld
Wozniak 2007 [158]	Trial	N = 20 Bipolaire stoornis	8.7j (2.9) Range 6-17j	N-3 suppletie tot 10 capsules per dag, gem. inname 2602.1 (1013.5) mg N-3 per dag. Geen placebo 8w	YMRS, BPRS en CDRS	Sig. reductie in YMRS, CDRS en BPRS totaal, BPRS mania, BPRS positieve symptomen. BPRS negatieve symptomen, BPR anxiety en depressie niet sig.	Gemiddeld
Wozniak 2015 [159]	Trial	N = 24 Bipolaire stoornis	Inositol: 9.0j (2.7j) N-3: 8.1j (1.8) Beide: 8.2j (2.3) 5-12j	Inositol (80mg per kg) + placebo, N-3 vetzuren (300mg) + placebo of Inositol + N-3 vetzuren 12w	YMRS, BPRS, CDRS, HDRS en ADHD rating scale	Combinatie van Inositol + N-3 vetzuren sig. vermindering van YMRS, HDRS, CDRS en BPRS aan einde behandeling t.o.v. begin behandeling. Inositol alleen: sig. afname van YMRS.	Zwak

Rest	CS	N = 121	10.5 (1.6) range 7-13j	Dieet gemeten met vragen- lijst (drankenconsumptie, groente- en fruitinname en maaltijdfrequentie)	CDI	Hogere depressieve symptomen geass. met hogere licht frisdrank inname en lagere frequentie van ontbijt, lunch en avondeten. Geen sig. ass. met groente- en fruitconsumptie frequentie.	NVT
Dennison- Farris 2017 [151]	CS						
Frazier 2012	Trial	N = 10	8.09 (2.02) Range 6-12j	EMP+ supplement tot 15 capsules per dag; bevat 16 mineralen, 14 vitamines, 3 aminozuren en 3 antioxidanten. Geen placebo. Gemiddelde inname 46.4d	KDRS en KMRS	In ITT analyse was er een gemiddelde 37% afname van depressieve score en 45% afname in mania score.	Gemiddeld
Frazier 2013 [156, 157]							

ass.=associatie, BPRS= Brief Psychosis Rating Scale, CDI=Childhood Depression Inventory, CDRS-R=The Children's Depression Rating Scale-Revised, CS=cross-sectioneel, d=dag,  
DHA=docosahexaeenzuur, ECBI=Eyberg Child Behavior Inventory, EPA=eicosapentaeenzuur, geass.=geassocieerd, HDRS=Hamilton Depression Rating Scale, ITT=intention to treat, j=jaar, KDRS=Kiddie  
Schedule for Depression Rating Scales, KMRS=Kiddie Schedule for Mania Rating Scales, K-SADS=Kiddie Schedule for Affective Disorders Rating Scales, RCT=randomized clinical trial, sig.=significant, SNAP-  
IV=the Swanson, Nolan, and Pelham-IV, w=week, YMRS = Young Mania Rating Scale

## **Bijlage 2**

### **Tabellen bij hoofdstuk 4**

Voeding in relatie tot psychische aandoeningen  
*Adolescentie*



**Tabel 1**  
**Voedingspatronen bij depressie.**

Auteur, jaar	Studie- design	Populatie	Leeftijd	Voedingspatroon	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
Arat 2015* [27]	CS	N=10.514 Man/vrouw	Gemiddeld ongeveer 13 jaar. Range: 12-18	Vershillende voedselgroepen (o.a. fruit en fruitsap, groente, melk, aardappelen en frisdrank)	Zelfrapportage Depressieve stemming	In Aziatische studenten was hogere consumptie van aardappelen en wortels geassocieerd met een minder depressieve stemming. Hogere fruitconsumptie was geassocieerd met een meer depressieve stemming in Afrikaanse en Kaukasische studenten	Nvt
Baines 2006* [1]	CS	N=9.113 Vrouw	Range: 22-27	Vegetarisch eetpatroon	Diagnose depressie/ angststoornis (zelf- rapportage)	Vegetarische en semi-vegetarische vrouwen rapporteerden vaker depressie dan niet- vegetarische vrouwen	Nvt
Brookie 2018 [28]	CS	N=422 Man/ vrouw	Gemiddeld: 21,58	Consumptie van groente en fruit	Zelfrapportage depressieve en angstklachten	Consumptie van rauwe groente en fruit was geassocieerd met minder depressieve klachten en positievere stemming. Consumptie van bewerkte groente en fruit was alleen geassocieerd met positieve stemming	Nvt
Castillo 2014 [26]	CS	N=1.508 Man/vrouw	Gemiddeld: 13,9 Range: 11-18	Consumptie van groente en fruit en energierijke voeding	Zelfrapportage depressieve symptomen	Consumptie van veel energierijke voeding was geassocieerd met depressieve symptomen. Geen associatie tussen depressieve symptomen en groenten- en fruitconsumptie	Nvt
El Ansari 2014 [4]	CS	N=3.706 Man/vrouw	Gemiddeld: 24,9	Gezonde en ongezonde eetpatronen	Zelfrapportage depressieve symptomen	Ongezonder eetpatroon was geassocieerd met meer depressieve symptomen. Gezond eetpatroon was geassocieerd met minder depressieve symptomen	Nvt
Fowles 2012 [15]	CS	N=71 Zwangere vrouwen	Gemiddeld: 24,7 Range: 16+	Kwaliteit van eetpatroon	Zelfrapportage depressieve symptomen	Lage kwaliteit van eetpatroon was geassocieerd met meer depressieve symptomen	Nvt



Fulkerson 2004 [25]	CS	N=4.734 Man/vrouw	Gemiddeld: 14,8	Snacking, totaal calorieën, % vet, dagelijkse consumptie van groente/ fruit, frisdrank en verschillende vitaminen/ mineralen	Zelfrapportage depressieve symptomen	Geen associatie tussen totaal calorieën, groente/fruit, calcium, ijzer, sucrose, foliumzuur, vitamine D, B6, B12 enerzijds, en depressieve symptomen anderzijds. Mannen met matige depressieve klachten rapporteerde meer vetinname dan mannen met weinig depressieve symptomen	Nvt
Hall 2017 [16]	CS	N=444 Man/vrouw	Gemiddeld: 20,5	Dieetkwaliteit (inname van micro- en macronutriënten)	Risico op angst en depressie	Er werd geen associatie gevonden tussen depressieve klachten en inname van micro- en macronutriënten	Nvt
Hamazaki 2015 [24]	CS	N=4.190 Man/vrouw	Gemiddeld: 20.5 Range: 18-44	Visconsumptie	Zelfrapportage depressieve symptomen	Hogere visconsumptie was geassocieerd met minder depressieve symptomen. Vis- consumptie verlaagde risico op depressie	Nvt
Khayyatzaheh 2018 [13]	CS	N=580 Vrouw	Gemiddeld ongeveer 14 Range: 12-18	DASH-dieet	Zelfrapportage depressieve symptomen	Naleven van een DASH-dieet was geassocieerd met een lager risico op depressie	Nvt
Kim 2015 [23]	CS	N=849 Vrouw	Gemiddeld: 15 Range: 12-18	Verskillende gezonde en ongezonde voedselcategorieën	Zelfrapportage depressieve symptomen	Consumptie van ongezond eten (fastfood, kant-en-klaar en bewerkt eten) was geassocieerd met meer depressieve symptomen. Consumptie van groente en fruit was geassocieerd met een verminderd risico op depressie. Vezel en micronutriënten (β-caroteen, vitamine B6, C & E, kalium, zink, foliumzuur, ijzer en koper consumptie tevens gerelateerd aan verminderd risico op depressie	Nvt
Liu 2007 [22]	CS	N=2.579 Man/vrouw	Gemiddeld: 20.4	Gezonde (vers fruit) en ongezonde voedselgroepen (zoetigheid, kant-en-klaar eten, snacks, fastfood)	Zelfrapportage depressieve symptomen	Depressieve symptomen waren geassocieerd met minder fruitconsumptie en hoge consumptie van kant-en-klaar eten en fastfood	Nvt
Minobe 2017 [19]	CS	N=3.963 Vrouw	18	Glycemische lading (GL)/ index (GI)	Zelfrapportage depressieve symptomen	Hogere GI was geassocieerd met lagere prevalentie van depressieve symptomen. GL was niet geassocieerd met depressieve symptomen	Nvt

Paskulin 2017 [2]	CS	N=712 Vrouw	Gemiddeld: 24,6	'Gelimiteerd' (ongezond, kant-en-klaar eten), gevarieerd (overwegend gezond) en Braziliaans eetpatroon (overwegend ongezond)	Depressieve stoornis en gegeneraliseerde angststoornis (geen officiële diagnose maar gebaseerd op vragenlijst)	Braziliaans eetpatroon was geassocieerd met een hogere prevalentie van depressieve stoornissen. Minder consumptie van groente en fruit en meer consumptie van zoetheid/suiker was tevens geassocieerd met een hogere prevalentie van depressieve stoornissen	Nvt
Peltzer 2017 [21]	CS	N=3.357 Man/vrouw	Gemiddeld: 20,5 Range: 16-30	Verskillende voedselgroepen: groente/fruit, vet vermijding, hoog vezelgehalte (gezond) en snacks, rood vlees, chocola, snoep, fastfood, frisdrank (ongezond)	Zelfrapportage depressieve en PTSS klachten	Consumptie van groente/fruit was omgekeerd en hoog-vezelgehalte voedsel was positief geassocieerd met depressieve klachten. Ongezonde voedingspatronen (snacken) positief en chocola en suiker omgekeerd geassocieerd met depressieve klachten. Omgekeerde U-vorm relatie tussen consumptie van rood vlees en depressie	Nvt
Prohan 2014 [3]	CS	N=60 (30/30) Man	Gemiddeld: 20,95 Range: 18-25	Verskillende voedselcategorieën, vitamine C & E, Carotenoïden	Diagnose gebaseerd op zelfrapportage depressieve symptomen	'Depressieve' mannen consumeerden minder fruit, peulvruchten, noten, zaden, vitamine C, β-caroteen, luteïne en zeaxanthine dan de controlegroep. Depressieve symptomen waren gereleerd aan dagelijkse consumptie van peulvruchten, noten en zaden, vitamine C en carotenoïde	Nvt
Puloka 2016 [6]	CS	N=8.500 Man/vrouw	Range: 13-17	Gezond (groente, fruit, broodjes, melk) en ongezond (fastfood, alhaaleten, chocola, zoetheid, vlees, frisdrank, energiedrank, chips) eetpatroon	Zelfrapportage depressieve symptomen	Een gezond eetpatroon was geassocieerd met minder depressieve symptomen. Een ongezond eetpatroon was geassocieerd met meer depressieve symptomen	Nvt
Sakai 2017 [17]	CS	N=3.963 Vrouw	18	Kwaliteit van eetpatroon	Zelfrapportage depressieve symptomen	Lage eetpatroonkwaliteit was geassocieerd met depressieve symptomen en betere kwaliteit met minder symptomen	Nvt
Sindair 2016 [18]	CS	N=7.237 Man/vrouw	Gemiddeld 15,6 Range: 13-18	Kwaliteit van eetpatroon (gezond = hoge kwaliteit, ongezond = lage kwaliteit)	Zelfrapportage depressieve symptomen	Gezondere eetpatronen geassocieerd met minder depressieve symptomen. Dosis-responsrelatie zichtbaar.	Nvt

Smith-Marek 2016 [7]	CS	N=321 Man/ vrouw	Meerderheid van sample was tussen 18 en 21 jaar oud	Gezond eetpatroon (veel groente/fruit en weinig suiker en vetten)	Zelfrapportage depressieve en PTSS klachten	Een gezond voedingspatroon was geassocieerd met minder depressieve klachten. Desondanks had een gezond eetpatroon geen modererend effect op de associatie tussen trauma en depressie, en is daarom geen beschermende factor	Nvt
Tehrani 2018 [10]	CS	N=263 Vrouw	Gemiddeld: 16,20 Range: 15-18	Mediterraan eetpatroon	Zelfrapportage depressieve en angstklachten	Een Mediterraan eetpatroon was geassocieerd met minder depressieve symptomen	Nvt
Weng 2012 [8]	CS	N=5.003 Man/vrouw	Gemiddeld: 13,21 Range: 11-16	Snacken, eetpatroon met veel vlees en traditioneel Chinees dieet (gezond)	Zelfrapportage depressieve en angstklachten	Een snack- en vleespatroon was geassocieerd met hogere prevalentie van depressieve klachten. Een traditioneel eetpatroon was geassocieerd met minder depressieve klachten	Nvt
Zahedi 2014** [31]	CS	N=13.486 Man/vrouw	Gemiddeld: 12,47 Range: 6-18	Consumptie van junkfood (zoetigheid, zoete drankjes, fastfood en snacks)	Psychiatrische distress (inclusief frequentie van angst- en depressieve klachten)	Verband tussen frequentie consumptie van alle vier de junkfood categorieën en frequentie van depressieve klachten	Nvt
Zahedi 2016** [20]	CS	N=13.486 Man/vrouw	Gemiddeld: 12,47 Range: 6-18	Consumptie van gezond eten (groente/fruit en zuivelproducten)	Psychiatrische distress (inclusief frequentie van angst- en depressieve klachten)	Meer consumptie van vers fruit, groente en zuivelproducten was geassocieerd met lagere frequentie van depressieve klachten	Nvt
Haibach 2016 [30]	P-CH (4-jaar FU)	Baseline N=2.164 FU: N=822 Man/vrouw	Gemiddeld: 22,75 Range: 19-33	Groente-/fruitconsumptie	Zelfrapportage depressieve symptomen	Groente-/fruitconsumptie modereerde de associatie tussen roken en depressieve symptomen (zowel cross-sectioneel als longitudinaal)	Nvt

Jacka 2013 [5]	P-CH (2 jaar FU)	N=2.093 Man/vrouw	Range: 11-14	Gezond en ongezond eetpatroon	Zelfrapportage depressieve symptomen	Gezond eetpatroon was op baseline geassocieerd met lagere depressiescores terwijl een ongezond eetpatroon geassocieerd was met hogere depressiescores (dosis- responsrelatie). Gender had geen invloed op deze associatie. Hoogste kwartiel ongezond eetpatroon was geassocieerd met depressie op follow- up, echter niet na correctie voor baseline depressiescore	Nvt
Oddy 2018 [12]	P-CH (3 jaar FU)	N=843 Man/ vrouw	14 baseline 17 FU	Westers en gezond eetpatroon	Zelfrapportage depressieve symptomen	Een westers eetpatroon was geassocieerd met een verhoogd risico op depressie. Een gezond eetpatroon was een beschermende factor voor depressieve symptomen	Nvt
Voltas 2016 [11]	P-CH (3-jaar FU)	N=241 Man/ vrouw	Gemiddeld: 13,5 Range: 12-15	Mediterraan eetpatroon	Zelfrapportage depressieve symptomen	Mediterraan eetpatroon was geassocieerd met minder depressieve klachten in vrouwen, niet in mannen	Nvt
Wu 2016 [9]	P-CH (10-jaar FU)	N=2,630 Man/vrouw	Range: 8-9 op baseline en 16-17 op FU	Ongezond eetpatroon (snacken, frisdrank, fastfood)	Zelfrapportage depressieve symptomen	Wederkerige relatie tussen ongezond eetpatroon en depressie; ongezond eetpatroon was geassocieerd met verhoogd risico op depressieve symptomen, en depressieve symptomen verhoogden de kans op ongezond eetgedrag	Nvt
Conner 2017 [29]	Trial	N=177 Man/ vrouw	Gemiddeld: 19,43 Range: 18-25	Deelnemers kregen 13 dagen lang extra groente en fruit	Zelfrapportage depressieve en angstklachten	Het uitdelen van groente en fruit aan jongeren had geen effect op depressieve klachten, wel op welbevinden, ondanks toename van groente- en fruitconsumptie	Matig
Lindseth 2015 [14]	Trial	N=25 Man/ vrouw	Gemiddeld: 20,5	Hoog en laag tryptofaan dieet (cross-over studie)	Zelfrapportage depressieve en angstklachten	Na de laag tryptofaan dieetinterventie werden scores vergelijkbaar met de cut-off voor depressie gerapporteerd. Dit was niet het geval na interventie met een hoog tryptofaan dieet.	Sterk

INTV = interventie, CS = cross-sectioneel, CC = case control, PRO = Prospectief, DB-RCT = dubbel-blind randomized controlled trial, FU = follow-up.

\* Geen gebruik gemaakt van gevalideerd instrument om psychische klachten/gezondheid te meten.

# Beschrijven zelfde sample.

**Tabel 2**  
**Vetzuren bij depressie.**

Auteur, jaar	Studie- design	Populatie	Leeftijd	Interventie / meting	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
<b>Voedingspatronen</b>							
Murakami 2010 [32]	CS	N=6.517 Man/ vrouw	Range: 12-15	N-3 vetzuren (EPA & DHA) uit voedingspatroon	Zelfrapportage depressieve symptomen	Mannen met depressieve symptomen consumeerden minder vis, EPA, DHA, groente en foliumzuur. Vrouwen met depressieve symptomen consumeerden minder foliumzuur en groente. Hogere vis- en EPA-consumptie was geassocieerd met minder depressieve symptomen in mannen, niet in vrouwen	Nvt
Oddy 2011 [33]	P-CH (3 jaar FU)	Baseline N=1.407 FU N=995 Man/vrouw	Baseline: 14 FU: 17	N-3 en N-6 vetzuren uit voedingspatroon	Zelfrapportage depressieve symptomen	Op baseline werd een omgekeerde associatie gevonden tussen depressieve symptomen en inname van EPA, DPA, dGLA, AA en adreninezuur. Na 17 jaar werd een negatieve associatie gevonden tussen depressieve symptomen en ALA, EPA, VLC-PUFA, totaal n-3 PUFA, n-6 eicosadieenzuur, dGLA, AA en adreninezuur. Hogere inname van N-3 vetzuren op baseline was geassocieerd met minder depressieve symptomen op baseline en FU. Echter na correctie voor covariaten was deze associatie niet significant	Nvt
<b>Suppletie</b>							
Gabbay 2018 [34]	RCT	N=48 medicatie- vrije patiënten met een depressieve stoornis (21 N-3 suppletie, 27 placebo) Man/vrouw	Gemiddeld: 16.1 Range: 12-19	Monotherapie, flexibele dosis. 10 weken suppletie met N-3 capsule, 2:1 ratio EPA/DHA. Startdosering 1,2 g per dag. Iedere 2 weken opgehoogd met 0,6 g per dag indien geen verbetering van klachten.	Zelfrapportage en klinische rapportage van depressieve symptomen	Geen verschil in N-3 vetzuren consumptie tussen groepen. Ten opzichte van placebo was N-3 suppletie niet superieur in reductie van depressieve symptomen.	Sterk

Ginty & Conklin 2015 [35]	RCT	N=23 adolescenten met een BDI score > 10 Man/vrouw	Gemiddeld: 20,2 Range: 18-21	21 dagen N-3 suppletie. Dagelijks 1,4 g. (1.000 mg. EPA en 400 mg. DHA) of placebo	Zelfrapportage depressieve symptomen	Significante afname van depressieve symptomen in de suppletie-, maar niet in placebo-groep. Na interventie voldeed 67% van de N-3 vetzurengroep versus 20% van de placebo-groep niet meer aan het BDI > 10 criterium	Matig
Gracious 2010 [36]	RCT	N=51 adolescenten met bipolaire I of II stoornis Man/vrouw	Gemiddeld: 13,2 Range: 6-17	16 weken suppletie met lijnzaadolie (ALA), flexibele dosis. 550 mg. per capsule. Maximale dosis 6,6 gr.	Depressieve en manische symptomen	Kleine verbetering in symptomen in beide groepen. Geen significant verschil in symptoomreductie tussen groepen	Matig
Kiecolt-Glaser 2011 [37]	RCT	N=68 Man/vrouw	Gemiddeld: 23,7 Range: 21-29	12 weken N-3 suppletie. Totale dagelijkse dosis 2,496 g. (2,085 mg EPA en 348 mg DHA)	Zelfrapportage depressieve en angstsymptomen	Geen groepsverschillen in N-3 vetzuren in voedingspatroon. Plasma EPA en DHS levels namen toe in suppletie-groep. N-3 vetzuren suppletie had geen significant effect op depressieve symptomen	Matig
Trebaticka 2017 [38]	RCT	N=35 depressieve of duaal diagnose depressieve/ angststoornis Man/vrouw	Gemiddeld: 15,5 Range: 11-17	12 weken N-3 vetzuur suppletie. 20 ml visolie emulsie, totaal 2,4 g. (1.000 mg EPA en 750 mg DHA) of zonnebloemolie (actieve placebo)	Zelfrapportage depressieve symptomen	Significante afname van depressieve symptomen in de N-3 vetzuren groep na 12 weken. Afname van klachten significant vanaf 2 weken. Grotere verbetering in patiënten met een duaal diagnose	Matig
Clayton 2009 [39]	Trial	N=18 bipolaire patiënten Man/vrouw	Gemiddeld vrouwen: 16,1 Gemiddeld mannen: 13,0	Open label studie. 6 weken suppletie met 1.000 mg. visolie 2 keer per dag. 60mg/g EPA en 260 mg/g DHA	Depressieve en manische symptomen beoordeeld door klinici en ouders	Clinici beoordeelden manische en depressieve symptomen significant lager na suppletie. Ouders beoordeelden internaliserend/externaliserend gedrag tevens lager na suppletie. Sekse en medicatie hadden geen significant effect op de resultaten	Matig
McNamara 2014 [40]	Trial	N= 14 (N=7 hoge dosis en N=7 lage dosis)	Gemiddeld: 15,6 Range: 8-24	10 weken open-label N-3 suppletie. Lage dosis: 2,4 g per dag (1,6 g EPA + 0,8 g DHA, N=7). Hoge dosis (10,8 g EPA en 5,4 g DHA, N=7)	Klinische beoordeling van depressieve en manische symptomen	Depressieve symptomen namen significant af in de hogedosisgroep. Geen significant effect op depressie in de lagedosisgroep, wel na verwijdering van 3 patiënten die de trial niet hadden afgemaakt. Na 10 weken voldeed 60% in de lagedosis-, en 100% in de hogedosis-groep aan de criteria voor remissie. Manische symptomen namen significant af in de hogedosisgroep	Matig

CS = cross-sectioneel; P-CH = prospectief cohort; RCT = randomized controlled trial; FU = follow-up, BDI: Beck Depression Inventory.  
 N-3: Omega 3, Omega-3 vetzuren: ALA: α- linoleenzuur; EPA: eicosapentaeenzuur; DHA: docosahexaeenzuur; DPA: docosapentaeenzuur; Omega-6 vetzuren: LA: linolzuur; AA: arachidonzuur; DGLA: dihomog-γ-linolzuur.

**Tabel 3**  
**Vitaminen en mineralen bij depressie.**

Auteur, jaar	Studie- design	Populatie	Leeftijd	Voedingspatroon / interventie	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
<b>Vitamine B, voedingspatroon</b>							
Herbison 2012 [41]	CS	N=709 Man/vrouw	17 jaar	Vitamine B	Internaliserend gedrag	Lage inname van vitamine B6 en foliumzuur was geassocieerd met meer internaliserend gedrag	Nvt
Murakami 2010 [42]	CS	N=6.517 Man/vrouw	Range: 12-15	Vitamine B (foliumzuur, riboflavine, B6, B12)	Zelfrapportage depressieve symptomen	Zowel mannen als vrouwen met depressieve symptomen consumeerden minder foliumzuur en vitamine B6. Lage foliumzuurconsumptie was geassocieerd met depressieve symptomen in mannen en vrouwen. Lage consumptie van riboflavine was geassocieerd met meer depressieve symptomen in vrouwen, maar niet in mannen. Geen associatie tussen vitamine B12 en depressie	Nvt
Watanabe 2011 [43]	CS	N=141 Vrouw	Gemiddeld: 20 Range: 18-28	Foliumzuur	Zelfrapportage depressieve symptomen	Foliumzuurconsumptie was significant lager in de groep vrouwen die boven de cut-off voor een depressie scoorden op een zelfrapportage vragenlijst. Er was een negatieve associatie tussen depressieve symptomen en foliumzuur en vitamine B6 consumptie. Adequate of hoge inname van foliumzuur was geassocieerd met verminderd risico op depressie	Nvt
<b>Vitamine B, supplementie</b>							
Sharpley 2014 [45]	RCT	N=112 adolescenten met verhoogd risico op stemmingsstoornis (56 foliumzuur, 56 placebo) Man/vrouw	Gemiddeld: foliumzuur: 18,7 Gemiddeld placebo: 18,6 Range: 14-24	4-36 maanden dagelijkse supplementie met 2,5 mg. foliumzuur (siroop)	Zelfrapportage depressieve symptomen en diagnose van depressie	Geen verschil in incidentie van depressie na 36 maanden tussen de placebo- en foliumzuurgroep. Wel significant verschil in onset tussen groepen: onset van depressie (diagnose) was later in de foliumzuurgroep ten opzichte van placebo	Matig
America 2008 [44]	Trial	N=114 Man/vrouw	Mediaan: 18 Range: 17-37	6 weken supplementie met vitamine B complex, multivitaminen, placebo of geen interventie	Zelfrapportage depressieve symptomen	Depressieve symptomen namen af na supplementie met vitamine B complex, multivitaminen en placebo. Niet in de groep zonder interventie. Geen verschil in afname tussen de drie interventiegroepen	Zwak

<b>Vitamine C, suppletie</b>							
Brody 2002 [46]	RCT	N=81 (42 ascorbinezuur, 39 placebo) Man/vrouw	Gemiddeld: 24,4	14 dagen suppletie met dagelijks 3.000 mg ascorbinezuur (verlengde afgifte) of placebo	Zelfrapportage depressieve symptomen	Ascorbinezuur levels namen significant toe en depressieve symptomen af na suppletie, niet na placebo. Geen sekseverschillen	Zwak
<b>Vitamine D, suppletie</b>							
Bahrami 2017 [47]	Trial	N=940 Vrouw	Gemiddeld: 14,56	9 weken suppletie met 50.000 IU per week (gel capsules)	Zelfrapportage depressieve symptomen	Na suppletie was er een significante toename van serum vitamine D concentratie. Suppletie was geassocieerd met significante afname van depressieve symptomen	Zwak
Högberg 2012 [48]	Trial	N=48 met gediagnosticeerde depressie Man/vrouw	Gemiddeld: 16 Range: 10-19	3 maanden vitamine D suppletie. Maand 1: 4.000 IU per dag. Maand 2: 2.000 IU per dag (capsules)	Zelfrapportage depressieve symptomen	Significante afname van depressieve symptomen na suppletie tot onder cut-off van depressie. Geen verschillen tussen mannen en vrouwen en medicatiegebruik (wel of niet)	Zwak
Sikoglu et al., 2015 [49]	Trial	N=16 patiënten met bipolaire stoornis N=19 GC	Gemiddeld patiënten: 12,3 Gemiddeld GC: 11,9	8 weken vitamine D suppletie. Dagelijks 2.000 IU	Depressieve en manische symptomen	Depressieve en manische symptomen namen af na suppletie	Zwak
<b>Mineralen – Zink, voedingspatroon</b>							
Gonoodi 2018 [50]	CS	N=408 Vrouw	Gemiddeld: 15,1 Range: 12-18	Zinkconsumptie	Zelfrapportage depressieve symptomen	Zinkconsumptie was hoger in de groep vrouwen met minimale depressieve symptomen vergeleken met milde – ernstige depressieve symptomen. Het percentage zinkinsufficiëntie was hoger in de groep milde – ernstige depressieve symptomen	Nvt
Tahmasebi 2017 [51]	CS	N=100 Vrouw	Gemiddeld: 17,72 Range: 15-20	Zinkconsumptie	Zelfrapportage depressieve symptomen	Serum zinkconcentraties waren positief geassocieerd met zinkconsumptie. Hoge zink serum levels waren geassocieerd met minder depressieve symptomen. (Geen directe zinkconsumptie – depressie analyse gedaan)	Nvt



<b>Mineralen – Selenium, suppletie</b>							
Mokhber 2011 [52]	RCT	N=85 zwangere vrouwen (44 selenium, 41 placebo)	Gemiddeld: 21.61 Range: 16-35	Dagelijkse suppletie met 100 µg. Selenium vanaf eerste trimester tot bevalling (ongeveer 6 maanden)	Zelfrapportage symptomen postnatale depressie	Significante toename van serum selenium na suppletie. In suppletiegroep waren er minder symptomen van postnatale depressie dan in placebogroep	Sterk
<b>Vitaminen en mineralen</b>							
Singh 2017 [53]	CS	N=108 Vrouw	Range: 14-19	Verschillende vitaminen en mineralen	Zelfrapportage depressieve symptomen	Positieve associatie tussen depressieve symptomen en vitamine E, ijzer en selenium, maar niet significant na correctie voor calorie-inname. Negatieve associatie tussen magnesium en depressieve symptomen	Nvt
Rucklidge 2010* [54]	Trial (database analyse)	N=120 kinderen met bipolaire stoornis (gerapporteerd door ouders) Man/vrouw	Gemiddeld: 12.8 Range: 7-18	3-6 maanden suppletie met Empower (multivitaminen en mineralen). Open-label. Geen dosis range gerapporteerd	Depressieve en manische symptomen gerapporteerd door ouders	Mediaan van 46% in afname van symptomen na 6 maanden suppletie. Geen verschillen in sekse en leeftijd	Zwak
<b>Overig</b>							
Stringham 2017 [55]	RCT	N=59 Man/vrouw	Gemiddeld: 21.5 Range: 18-25	12 maanden suppletie met 13 of 27 mg maculaire cartenoiden per dag	Zelfrapportage depressieve angstklachten	Afname in depressieve symptomen na 12 maanden in de 27mg suppletie groep. Geen effecten na 6 maanden en ook niet in de 13 mg groep	Zwak
Walker 2006 [56]	P-CH	N=103 Man/vrouw	Baseline range: 9-24 maanden FU-range: 17-18 jaar	Suppletie met 1kg. melkbasis voeding per week, suppletie + moeder-kind interactie stimulatie of geen interventie	Zelfrapportage depressieve en angstklachten	Geen effect van suppletie op depressieve symptomen bij FU.	Matig

CS: cross-sectioneel; P-CH = prospectief cohort; FU = follow-up; RCT: gerandomiseerd gecontroleerde trial; GC: gezonde controles; IU: international units.

**Tabel 4**  
**Deficiënties bij depressie.**

Auteur, jaar	Studie- design	Populatie	Leeftijd	Nutriënt	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
Ataie-Jafari 2015* [57]	CS	N=1.095 Man/vrouw	Gemiddeld: 14,7 Range: 10–18	Vitamine D	Psychiatrische distress (inclusief frequentie van angst en depressieve klachten)	Frequentie van depressieve klachten was hoger in de groep met vitamine D deficiëntie of insufficiëntie. Adolescenten met vitamine D deficiëntie of insufficiëntie hadden respectievelijk 2,5 en 2,2 keer zoveel kans op depressieve klachten	Nvt

CS = cross-sectioneel.

\* Geen gevalideerd instrument gebruikt om depressieve en angstklachten te meten.

**Tabel 5**  
**Voedingspatronen in relatie tot angstklachten.**

Auteur, jaar	Studie- design	Populatie	Leertijd	Voedingspatroon	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
Bas 2005 [58]	CS	N=1.205 Man/vrouw	Gemiddeld: 21,5 Range: 17-21	Vegetarisch eetpatroon	Zelfrapportage 'state/traït' angst	Vrouwelijke vegetariërs hadden hogere scores op een state/traït angst zelfrapportagelijst. Geen verband tussen vegetarisch eetpatroon en angst bij mannen	Nvt
Baines 2006* [1]	CS	N=9.113 Vrouw	Range: 22-27	Vegetarisch eetpatroon	Diagnose depressie / angststoornis (zelf-rapportage)	Vegetarische en semi-vegetarische vrouwen rapporteerden vaker een angststoornis dan niet-vegetarische vrouwen	Nvt
Brookie 2018 [28]	CS	N=422 Man/vrouw	Gemiddeld: 21,58	Consumptie van groente en fruit	Zelfrapportage depressieve en angstklachten	Geen associatie tussen consumptie van rauwe groente en fruit en angstklachten	Nvt
Hall 2017 [16]	CS	N=444 Man/vrouw	Gemiddeld: 20,5	Dieetkwaliteit (inname van micro- en macronutriënten)	Risico op angst en depressie (zelf-rapportage)	Adolescenten met een risico op en angststoornis consumeerden minder macronutriënten en marginaal minder micronutriënten	Nvt
Hashemi 2017 [59]	CS	N=45 Vrouw	Gemiddeld: 20,5 Range: 18- 32	Vitamine D serum levels, TAC en consumptie van verschillende gezonde en ongezonde voedselgroepen	Zelfrapportage depressieve en angstklachten	Consumptie van gehydrogeneerde vetten was geassocieerd met een verhoogd risico op angst en stress. Hogere vitamine D status was geassocieerd met verlaagd risico op angst en stressklachten	Nvt
Hirth 2011 [61]	CS	N=3.154 Vrouw	Gemiddeld: 20,8 Range: 16-24	Fastfood en frisdrank consumptie	Zelfrapportage PTSS symptomen	Meer PTSS-symptomen waren geassocieerd met hogere frequentie van fastfood- en frisdrankconsumptie	Nvt
Paskulin 2017 [2]	CS	N=712 Vrouw	Gemiddeld: 24,6	Gelimiteerd (ongezond, kant-en-klaar eten), gevarieerd (overwegend gezond) en Braziliaans eetpatroon (overwegend ongezonder)	Depressieve stoornis en GAS (geen officiële diagnose maar gebaseerd op vragenlijst)	Een gelimiteerd eetpatroon was geassocieerd met een lagere prevalentie van GAS vergeleken met een gevarieerd eetpatroon. Geen associatie tussen GAS en consumptie van groente en fruit. Lage bonenconsumptie was geassocieerd met hogere prevalentie van GAS	Nvt

Peltzer 2017 [21]	CS	N=3.357 Man/vrouw	Gemiddeld: 20,5 Range: 16-30	Verscheidende voedsel- groepen: groente/fruit, vetvermindering, hoog vezelgehalte (ge- zond) en snacks, rood vlees, chocola, snoep, fastfood, frisdrank (ongezond)	Depressieve en PTSS- klachten	Meer consumptie van hoog-vezelgehalte voedsel was geassocieerd met PTSS- symptomen. Tevens werd een U-vorm relatie aangetoond tussen fastfood en PTSS- symptomen	Nvt
Smith-Marek 2016 [7]	CS	N=321 Man/vrouw	Meerderheid van sample was tussen 18 en 21 jaar oud	Gezond eetpatroon (veel groente/fruit en weinig suiker en vetten)	Depressieve en PTSS- klachten	Een gezond voedingspatroon was geassocieerd met minder PTSS-klachten. Desondanks had een gezond eetpatroon geen modererend effect op de associatie tussen trauma en PTSS, en is daarom geen beschermende factor	Nvt
Tehrani 2018 [10]	CS	N=263 Vrouw	Gemiddeld: 16,20 Range: 15-18	Mediterraan eetpatroon	Zelfrapportage depressieve en angstklachten	Er werd geen associatie aangetoond tussen een Mediterraan eetpatroon en angstsymptomen	Nvt
Vilija 2014 [60]	CS	N=1.747 Man/vrouw	Tweede klas middelbare school (13 -14 jaar)	Ongesonde voedings- patronen (consumptie van energiedrank, chips en zout-snacks, koekjes en gebak, zoe- te snacks en fastfood)	PTSS-symptomen	Ongesond eten, behalve snoep en chocola en koekjes en gebak, was geassocieerd met meer PTSS-symptomen	Nvt
Weng 2012 [8]	CS	N=5.003 Man/vrouw	Gemiddeld: 13,21 Range: 11-16	Snacken, eetpatroon met veel vlees (ongezond) en traditioneel Chinees dieet (gezond)	Zelfrapportage depressieve en angstklachten	Een snack- en vleeseetpatroon was geassocieerd met hogere prevalentie van angst. Een traditioneel eetpatroon was geassocieerd met minder angst	Nvt
Zahedi 2014* [31]	CS	N=13.486 Man/vrouw	Gemiddeld: 12,47 Range: 6-18	Consumptie van junkfood (zoetigheid, zoete drankjes, fastfood en snacks)	Psychiatrische distress (inclusief frequentie van angst en depressieve klachten)	Associatie tussen frequentie consumptie van alle vier de junkfood categorieën en hogere frequentie van angstklachten	Nvt

Zahedi 2016* [20]	CS	N=13.486 Man/vrouw	Gemiddeld: 12,47 Range: 6-18	Consumptie van gezond eten (groente/fruit en zuivelproducten)	Psychiatrische distress (inclusief frequentie van angst en depressieve klachten)	Meer consumptie van vers fruit, groente en zuivelproducten was geassocieerd met lagere frequentie van angstklachten	Nvt
Conner 2017 [29]	Trial	N=177 Man/vrouw	Gemiddeld: 19,43 Range: 18-25	Deelnemers kregen 13 dagen lang extra groente en fruit	Zelfrapportage depressieve en angstklachten	Het uitdelen van groente en fruit aan jongeren had geen effect op angstklachten, wel op welbevinden, ondanks toename van groente- en fruitconsumptie	Matig
Lindseth 2015 [14]	Trial	N=25 Man/vrouw	Gemiddeld: 20,5	Hoog- en laag- tryptofaan dieet (cross-over studie)	Zelfrapportage depressieve en angstklachten	Deelnemers rapporteerden minder angstklachten na een hoogtryptofaan dieet vergeleken met laagtryptofaan dieet	Sterk

CS = cross-sectioneel, CC = case control, P-CH: prospectief cohort, RCT = randomized controlled trial; nvt: niet van toepassing.

TAC: Totale anti-oxidante capaciteit; PTSS: post-traumatische stress stoornis; GAS: Gegeneraliseerde angststoornis

\* Geen gebruik gemaakt van gevalideerd instrument om psychische klachten/gezondheid te meten.

**Tabel 6**  
**Vetzuren bij angststoornissen.**

Auteur, jaar	Studie- design	Populatie	Leeftijd	Interventie / meting	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
<b>Voedingspatronen</b>							
Wilson 2017 [62]	CS	N=49 (10 gebruikte N-3 supplement) Vrouw	Gemiddeld: 19,5	N-3 vetzuren (EPA en DHA)	Zelfrapportage algemene angst en sport angst symptomen	Hogere consumptie van EPA en DHA was geassocieerd met minder algemene angstklachten. Geen associatie tussen EPA en DHA consumptie en sport angst	Nvt
<b>Suppletie</b>							
Kiecolt-Glaser 2011 [37]	RCT	N=68 Man/vrouw	Gemiddeld: 23,7 Range: 21-29	12 weken N-3 suppletie. Totale dagelijkse dosis 2,496 g (2,085 mg EPA en 348 mg DHA)	Zelfrapportage depressieve en angstsymptomen	Geen groepsverschillen in N-3 voedingspatroon. Plasma EPA en DHS levels namen toe in suppletiegroep. N-3 suppletie verminderde angstsymptomen	Matig

CS = cross-sectioneel, RCT = dubbel-blind randomized controlled trial; N-3: Omega 3, Omega-3 vetzuren; EPA: eicosapentaeenzuur; DHA: docosahexaeenzuur; nvt: niet van toepassing.

**Tabel 7**  
**Suppletie studies bij angststoornissen.**

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie	Leeftijd	Voedingspatroon / interventie	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
Stringham 2017 [55]	RCT	N=59 Man/vrouw	Gemiddeld: 21.5 Range: 18-25	12 maanden suppletie met 13 of 27 mg maculaire cartenoiden per dag.	Zelfrapportage depressieve angstklachten	Na 6 maanden afname van klachten in de 27 mg suppletiegroep. Na 12 maanden afname in angstklachten in zowel de 13 mg als 27 mg suppletiegroep	Zwak
Walker 2006 [56]	P-CH/Trial	N=103 Man/vrouw	Baseline range: 9-24 maanden FU range: 17-18 jaar	Suppletie met 1kg melkbasis voeding per week, suppletie + moeder-kind interactie stimulatie of geen interventie	Zelfrapportage depressieve en angstklachten	Geen effect van suppletie op angstsymptomen bij FU	Matig

P-CH = prospectief cohort; RCT = dubbel-blind randomized controlled trial.

**Tabel 8**  
**Deficiënties bij angststoornissen.**

Auteur, jaar	Studie- design	Populatie	Leeftijd	Nutriënt	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
Ataie-Jafari 2015* [57]	CS	N=1.095 Man/vrouw	Gemiddeld: 14,7 Range: 10–18	Vitamine D	Psychiatrische distress (inclusief frequentie van angst en depressieve klachten)	Frequentie van angstklachten was hoger in de groep met vitamine D deficiëntie of insufficiëntie. Adolescenten met vitamine D deficiëntie of insufficiëntie hadden respectievelijk 1,81 en 1,61 keer zoveel kans op angstklachten	Nvt

CS = cross-sectioneel. Nvt = niet van toepassing.

\* Geen gevalideerd instrument gebruikt om depressieve en angstklachten te meten.



**Tabel 9**  
**Vetzuren bij UHR en psychotische stoornissen.**

Auteur, jaar	Studie- design	Populatie	Leeftijd	Interventie	Uitkomstmaat	Resultaat	kwaliteit
<b>Voedingspatronen</b>							
Pawelczyk 2016 [71]	P-CH	UHR N=34 GC N=33	Gem. UHR 21.62 (4.63); Gem. schizofrenie 23.39 (3.23); Gem. controles: 22.58 (3.43) Range: 16-30	-	Transitie naar psychotische	Meer inname van totale N-6 vetzuren, AA en LA in UHR-T dan in UHR-GT en controles. UHR-GT groep consumeerde meer N-6, LA en DGLA dan controles. Inname van N-3 vetzuren, ALA, DPA en DHA hoger in controles dan UHR-T. Hogere inname van EPA en DPA in UHR-GT. Geen verschil in consumptie van totale N-3 vetzuren, ALA, EPA, DPA en DHA tussen UHR-T en UHR-GT. N-6/N-3 ratio was lager in controles dan in UHR-T en UHR-GT. Geen verschil in N-6/N-3 ratio tussen UHR groepen	Nvt
Pawelczyk 2017 [72]	CS	UHR N=34, EES N=33, GC N=33	Gem. UHR 19.50 (3.55); Gem. controles: 20.21 (3.43) Range: 16-30	-	Inname van vetzuren bij UHR, EES en GC	Hogere inname van totale N-3 en ALA in EES dan CG. Meer inname van N-6, LA, AA en DGLA in UHR en EES groep ten opzichte van GC. Geen verschil in inname van EPA en DHA tussen de groepen. Hogere N-6/N-3 ratio in EES dan GC, niet vergeleken met UHR	Nvt
<b>Suppletie</b>							
Berger 2008 [73]	RCT	Psychotische stoornis, N=24	Gem. E-EPA: 19.6 (2.9); Gem. placebo: 21.4 (4.1) Range: 15-29	12 weken suppletie met dagelijks 2 gr E-EPA	Metabolieten GSH en GLX Psychotische symptomen (PANSS)	Toename GSH en GLX na E-EPA suppletie. Omgekeerde associatie tussen GSH en negatieve symptomen	Matig
Pawelczyk 2016* [69]	RCT	EES N=71	Gem. visolie 23.2 (4.8); gem. placebo 23.3 (4.8). Range: 16-35	26 weken suppletie met dagelijks 2.2 gr visolie (1.32 gr EPA & 0.88 gr DHA)	Psychotische symptomen (PANSS)	Grotere afname in ernst van generale psychopathologie (PANSS) in de visoliegroep. Vermindering van klachten van 50% werd significant vaker gezien in de visoliegroep	Sterk

Pawelczyk 2018* [70]	RCT	Eerste episode schizofrenie, N=71	Gem. visolie 23.2 (4.8); gem. placebo 23.3 (4.8). Range: 16-35	26 weken suppletie met dagelijks 2.2 gr visolie (1.32 gr EPA & 0.88 gr DHA)	TA levels, psychotische en depressieve symptomen	Toename van TA in beide groepen, maar toename was significant groter in de interventiegroep na 26 weken. Na 8 weken was dit verschil nog niet zichtbaar. Toename van TA was gerelateerd aan afname van depressieve maar niet van psychotische klachten	Sterk
Amminger 2010* [63]	RCT	UHR N=81	Gem. 16.4 (2.1) Range: 13-25	12 weken suppletie met 1.2 gr visolie (700 mg EPA & 480 mg DHA)	Transitie naar psychose, psychotische en depressieve symptomen en globaal functioneren	Na 1 jaar was het transitiepercentage 4.9% in de interventiegroep en 27.5% in de placebogroep. Het risico op transitie was lager in de interventiegroep. Tevens rapporteerde de interventiegroep minder psychotische symptomen en beter functioneren na 12 weken, 6 en 12 maanden dan de placebogroep. De N-3/N-6 ratio nam toe in de interventiegroep en deze toename was gerelateerd aan globaal functioneren. Interventie had geen effect op depressie	Sterk
Amminger 2015* [65]	RCT	UHR N=81	Gem. 16.4 (2.1) Range: 13-25	12 weken suppletie met 1.2 gr visolie (700 mg EPA & 480 mg DHA)	Voorspellers van respons op interventie	In de interventiegroep waren ernstige negatieve symptomen en ALA levels op baseline voorspellers van verbetering in globaal functioneren. In de placebogroep waren dit minder positieve symptomen en slechter globaal functioneren op baseline. Baseline vetzuur level voorspelde de response op suppletie. UHR patiënten met hogere ALA levels zouden specifiek baat hebben bij N-3 suppletie. 55% in de interventiegroep en 30% in de placebogroep liet een significante verbetering zien in globaal functioneren	Sterk
Amminger 2015* [64]	RCT	UHR, N=81	Gem. 16.4 (2.1) Range: 13-25	12 weken suppletie met 1.2 gr visolie (700 mg EPA & 480 mg DHA)	7 jaar follow-up, transitie naar psychose, psychotische en depressieve symptomen, globaal functioneren AS I stoornissen	Na 7 jaar, was het transitiepercentage 9.8% in de interventiegroep versus 40% in de placebogroep. Globaal functioneren was beter en er waren minder psychotische en depressieve symptomen in de interventiegroep. 52.9% van de interventiegroep en 82.9% van de placebogroep voldeed aan de criteria van een AS I stoornis	Sterk

McGorry 2017 [74]	RCT	UHR, N=304	Gem. 19.1 (4.6) Range: 13-40	6 maanden suppletie met 1.4 gr visolie (840 mg EPA & 560 mg DHA)	Transitie naar psychose en ernst van symptomen	Geen significant verschil in symptomen tussen placebo- en interventiegroep na 6 en 12 maanden. Geen significant verschil in transitie naar psychose tussen de groepen	Sterk
Mossaheb [68] 2013*	RCT	UHR, N=81	Gem. 16.4 (2.1) Range: 13-25	12 weken suppletie met 1.2 gr visolie (700 mg EPA & 480 mg DHA)	Psychotische symptomen en globaal functioneren	Na 4 weken was er een significant effect van N-3 op algemene psychopathologie en totale psychotische symptomen. Vermindering van positieve symptomen zichtbaar na 8 weken. Globaal functioneren en negatieve symptomen verbeterden na 12 weken	Sterk
Mossaheb 2018* [67]	RCT	UHR, N=81	Gem. 16.4 (2.1) Range: 13-25	12 weken suppletie met 1.2 gr visolie (700 mg EPA & 480 mg DHA)	Transitie naar psychose	Grotere toename in EPA levels was geassocieerd met een lager risico op transitie na 7 jaar. DHA had geen effect op transitie	Sterk
Smesny 2014* [66]	RCT	UHR, N=81	Gem. 16.4 (2.1) Range: 13-25	12 weken suppletie met 1.2 gr visolie (700 mg EPA & 480 mg DHA)	inPLA <sub>2</sub> activiteit; psychotische en depressieve symptomen, globaal functioneren.	Op baseline was er geen correlatie tussen psychiatrische symptomen en inPLA <sub>2</sub> activiteit. Negatieve correlatie tussen duur van symptomen en inPLA <sub>2</sub> activiteit in zowel totale sample als UHR-T en UHR-GT separaat. Suppletie leidde tot afname van inPLA <sub>2</sub> activiteit	Sterk

CS = cross-sectioneel, CC = case control, P-CH = prospectief cohort; RCT = randomized controlled trial; nvt = niet van toepassing.

\* Resultaten gebaseerd op sample beschreven in Amminger et al. 2010.

# Resultaten gebaseerd op sample beschreven in Pawelczyk et al. (a) 2016.

EES: eerste episode schizofrenie; UHR-T: UHR transitie; UHR-GT: UHR geen transitie; Omega-3 vetzuren: ALA:  $\alpha$ -linoleenzuur; EPA: eicosapentaeenzuur; DHA: docosahexaeenzuur; DPA: docosapentaeenzuur; Omega-6 vetzuren: LA: linolzuur; AA: arachidonzuur; DGLA: dihomo- $\gamma$ -linolzuur; inPLA<sub>2</sub>: intracellulaire fosfolipase A2. TA: Telomerase.

**Tabel 10**  
**Vitamines en mineralen en psychotische stoornissen.**

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie	Leeftijd	Interventie	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
Glaser 2010 [75]	P-CH Effect van foliumzuur-suppletie tijdens zwangerschap	N=5344 jongens en meisjes	12 jaar	-	Subklinische psychotische symptomen	Algemeen hoog risico op foliumzuurdeficiëntie was niet gerelateerd aan psychotische symptomen. Foliumzuur-suppletie bij 18 weken zwangerschap vergrootte de kans op subklinische psychotische symptomen op 12-jarige leeftijd. Foliumzuur-suppletie later tijdens de zwangerschap niet	Nvt

P-CH= Prospectief cohort.

**Tabel 11**  
**Deficiënties bij psychotische stoornissen.**

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie	Leeftijd	Interventie	Uitkomstmaat	Resultaat	Kwaliteit
Gracious 2012 [76]	CS	N=104, verschillende psychiatrische stoornissen (N=8 met psychotische stoornis)	Range: 12 – 18 jaar	-	Psychotische kenmerken	33.7% was vitamine D deficiënt en 38.4 vitamine D insufficiënt. Van de adolescenten met vitamine D deficiëntie had 40% psychotische klachten vergeleken met 16% van degenen zonder Vitamine D deficiëntie. Vitamine D deficiëntie was geassocieerd met een 3.5 keer zo hoog risico op psychotische klachten	Nvt

CS = cross-sectioneel.

## **Bijlage 3**

### **Tabellen bij hoofdstuk 5**

Voeding in relatie tot psychische aandoeningen  
*Volwassenen*



**Tabel 1**  
**Reviews over de relatie tussen gezonde/ongezonde voedingspatronen en depressie/depressieve klachten algemene populatie**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie- design(s)	Associatie/Effect	Eind- oordeel*
Lai 2014 Review + MA [4]	Gezonde en ongezonde voedingspatronen	Depressieve klachten en incidentie van depressie	6 P-CH 13 CS 1 CC	MA:4 P-CH, 9 CS Gezonde voeding: OR=0.84 Ongezonde voeding: geen associatie Gemixte associaties voor de overige studies	+ 0 0
Li 2017 Review + MA [2]	Gezonde en ongezonde voedingspatronen	Incidentie van depressie	11 P-CH 6 CS 4 CC	Gezond: OR=0.64 Ongezond: OR=1.18	+ -
Molendijk 2018 Review + MA [1]	Gezonde en ongezonde voedingspatronen Inflammatoire index voeding	Depressieve klachten	29 P-CH	Gezond: OR=0.77 Ongezond: geen associatie Lage inflammatoire index geassocieerd met minder klachten: OR=0.81	+ 0 +
Psaltopoulou 2013 Review + MA [5]	Mediterraan voedingspatroon	Incidentie van depressie	1 P-CH 7 CS 1 CC	Hoge score Mediterraan patroon: OR=0.68 Gemiddelde score Mediterraan patroon: OR=0.77	+ +
Wu 2018 Review + MA [3]	Kwaliteit van voeding	Depressieve klachten en incidentie van depressie	2 P-CH 6 CS	Hoge kwaliteit van voeding: OR=0.70	+
Carlos 2018 Review [7]	Mediterraan voedingspatroon	Incidentie van depressie	2 P-CH	Mediterraan patroon gerelateerd aan minder incidentie van depressie HR=0.58 & HR=0.70	+
Quirk 2013 Review [6]	Gezonde en ongezonde voedingspatronen	Depressieve klachten en incidentie van depressie	5 P-CH 1 CC 19 CS	Traditioneel: 1/4 studies vond een negatieve associatie, de overige geen. Gezond: 8/12 studies vonden een negatieve associatie, de overige geen. Ongezond: 3/10 studies vonden een positieve associatie, de overige geen.	0 + 0
Rahe 2014 Review [8]	Gezonde en ongezonde voedingspatronen	Depressieve klachten en incidentie van depressie	9 P-CH 7 CS	Gezond: 3/5 P-CH en 2/6 CS studies vonden een negatieve associatie, de overige vonden geen associatie. Mediterraan: 4/4 P-CH studies vonden een negatieve associatie. Ongezond: 2/4 P-CH en 0/4 CS studies vonden een positieve associatie, de overige vonden geen associatie.	0 + 0

MA=meta-analyse; P-CH=prospectief cohort; CS=cross-sectioneel; CC=case-control; OR=odds ratio; HR=hazard ratio

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 2**  
**Losse studies over de relatie tussen gezonde/ongezonde voedingspatronen en depressie/depressieve klachten in gezonde populaties**

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie (N)	Voedingspatroon	Uitkomst	Datacollectie	Associatie/Effect	Eindoordeel*
Ng 2017 [9]	RCT	Ouderen (246)	Micro- en macronutriëntsuppletie (A), cognitieve training (B), fysieke training (C), combinatietraining (D), controle (E)	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Na 6 maanden: minder klachten in groep B, C, D vs E Na 12 maanden: minder klachten in groep A & D vs E	+
Stahl 2014 [10]	Trial	Gezonde ouderen (122)	6-8 x voedingscounseling	Depressieve klachten	Zelfrapportage	40-50% reductie in klachten, ook nog na 2 jaar	+
Adjibade 2018 [15]	P-CH	Gezonde volwassenen (19675)	Gezonde voeding score	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Hoge score: HR=0.87	+
Adjibade 2018 [14]	P-CH	Gezonde volwassenen (26225)	Voedingskwaliteit	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Hoge scores voedingskwaliteit: 5-9% minder kans op klachten	+
Adjibade 2018 [13]	P-CH	Gezonde volwassenen (3523)	Mediterraan voedingspatroon	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Hoge naleving: OR=0.91 onder mannen, niet onder vrouwen	+
Collin 2016 [20]	P-CH	Gezonde volwassenen (3328)	Gezonde voeding score	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Hoge vs lage score: OR=0.42	+
Fresan 2018 [12]	P-CH	Gezonde volwassenen (15980)	Mediterraan voedingspatroon en MIND dieet	Incidentie depressie	Zelfrapportage (van klinische diagnose)	MIND: geen associatie Mediterraan: HR=0.75	0
Huang 2017 [18]	P-CH	Gezonde volwassenen (376)	Ongezonder eetgedrag	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Snacken na avondeten: hoger risico op klachten (RR=1.77) Geen associaties voor ontbijt overslaan en eten kort voor het slapen	-
Lai 2017 [17]	P-CH	Gezonde vrouwen (7877)	Voedingskwaliteit	Incidentie depressie	Zelfrapportage (van klinische diagnose)	Hoge kwaliteit: OR=0.94 Hoge kwaliteit gedurende 6 jaar: OR=0.86 Medium kwaliteit gedurende 6 jaar: OR=0.94	+
Miki 2018 [11]	P-CH	Gezonde volwassenen (903)	Gezond patroon	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Behoud hoge score: OR=0.57 Verbeterde score: OR=0.54	+

Nanri 2013 [22]	P-CH	Gezonde volwassenen (601)	Voedingspatronen (gezond Japans, Westers, dierlijk)	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Gezond: OR=0,44 Geen associaties voor Westers en dierlijk	+ 0
Northstone 2018 [23]	P-CH	Gezonde volwassenen (10780)	4 patronen voor mannen en 4 voor vrouwen	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Geen associaties gevonden	0
Perez-Cornago 2017 [16]	P-CH	Gezonde volwassenen (14051)	4 typen DASH dieet	Incidentie depressie	Zelfrapportage (van klinische diagnose met/zonder medicatie)	Fung DASH: HR=0.76 & HR=0.63 Overige DASH diëten: niet significant	+ 0
Ruusunen 2014 [21]	P-CH	Gezonde mannen (2682)	Voedingspatronen (gezond, Westers, gemixt)	Depressieve klachten + incidentie depressie	Zelfrapportage	Gezond: HR=0.66 Geen associaties voor Westers en gemixt	+ 0
Sanchez-Villegas 2016 [19]	P-CH	Gezonde jongvolwassenen (11800)	Mediterraan voedingspatroon score	Incidentie depressie	Zelfrapportage	Hoge vs lage score: HR=0.84	+
Tsai 2016 [24]	P-CH	Gezonde ouderen (4440)	Voedingspatronen (Westers, traditioneel, gezond)	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Na 4 jaar: geen associaties Na 8 jaar: groter risico bij traditioneel voedingspatroon OR=1.6	0 -

RCT=gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; P-CH=prospectief cohort; Trial=experiment zonder controlegroep/randomisatie; OR=odds ratio; RR=hazard ratio; RR=relative risk; DASH=dietary approaches to stop hypertension; MIND= mediterranean DASH intervention for neurodegenerative delay

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).



**Tabel 3**  
**Losse studies over de relatie tussen gezonde/ongezonde voedingspatronen en depressie in klinische populaties**

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie (N)	Voedingspatroon	Uitkomst	Data collectie	Associatie/Effect	Eind-oordeel*
Forsyth 2015 [27]	RCT	Mensen met depressie (94)	12 weken leefstijladvies vs korte telefoontjes	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Significant grotere reductie in klachten in de interventiegroep (-24.1% vs -23%)	+
Ibarra 2014 [28]	RCT	Mensen met depressie (77)	Eenmalig leefstijladvies (briefvorm)	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Na 6 maanden: klachten sterker verminderd in interventiegroep	+
Jacka 2017 [26]	RCT	Mensen met depressie (67)	7 sessies met diëtist m.b.t. Mediterraan voedingspatroon vs sociale bijeenkomst (controle)	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Mediterrane groep: Cohen's d=-1.16 + significant meer remissie	+
Parletta 2017 [25]	RCT	Mensen met depressie (152)	Mediterraan voedingspatroon (workshop) + visoliesupplementen vs sociale bijeenkomst (controle)	Depressieve klachten	Zelfrapportage + bloedwaardes (vetzuren)	Mediterrane vs controlegroep na 3 maanden: 45% vs 26.8% minder depressieve klachten	+
Ripoll 2015 [30]	RCT	Mensen met depressie (273)	Leefstijladvies (briefvorm)	Depressie	Zelfrapportage	Na 6 en 12 mnd: geen groepsverschillen	0
Null 2017 [29]	Trial	Mensen met depressie (500)	12 weken leefstijladvies en begeleiding	Veranderingen in depressie	Zelfrapportage	62% van de 166 mensen die volledig deelnamen ervoeren grote verbeteringen in depressie	+

RCT=gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; Trial=experiment zonder controlegroep/randomisatie; OR=odds ratio

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 4**  
**Losse studies over de relatie tussen gezonde/ongezonde voedingspatronen en depressie in populaties met comorbiditeit**

Auteur, jaar	Studie-design	Populatie (N)	Voedingspatroon	Uitkomst	Datacollectie	Associatie/Effect	Eind-oordeel*
Agarwal 2015 [34]	RCT	Mensen met overgewicht en/of diabetes (292)	Plantaardige voeding laag in vet	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Na 18 weken: grotere reductie in klachten in plantaardige-voedinggroep	+
Brinkworth 2016 [33]	RCT	Diabeten met overgewicht (115)	12 maanden voeding laag vs hoog in koolhydraten	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Beide voedingspatronen: afname in klachten gedurende 12 maanden	+
Busch 2013 [40]	RCT	Vrouwen met overgewicht en depressie (148)	Depressie- + leefstijlcounseling vs leefstijlcounseling	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Na 6 maanden: vermindering van klachten groter in depressie- + leefstijlgroep Na 12 maanden: vermindering van klachten in beide groepen	+
Garcia-Toro 2014 [43]	RCT	Mensen met depressie (en metabool syndroom) (80)	Enmalig leefstijladvis (briefvorm) vs algemeen advies	Depressieve klachten	Getrainde beoordeelaar	Na 6 maanden: minder klachten in interventiegroep (1/2 vragenlijsten)	0
Napoli 2014 [42]	RCT	Ouderen met overgewicht (107)	Vastendieet (A), sport (B), vasten en sport (C), controle (D)	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Geen significante verschillen na 6 of 12 maanden	0
Perez-Cornago 2014 [37]	RCT	Mensen met metabool syndroom (93)	Interventiedieet (40% koolhydraten, 7 maaltijden/dag) vs controle (55% koolhydraten, 5 maaltijden/dag)	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Beide diëten zorgden voor een significante afname in klachten na 6 maanden Geen groepsverschillen	+
Petasne 2013 [39]	RCT	Mensen die bariatrische chirurgie hebben ondergaan (144)	6 x voedingscounseling vs normale zorg	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Na 12 maanden: interventiegroep had minder klachten (14.9% vs 31.8%)	+
Peters 2014 [31]	RCT	Mensen met gluten-sensitiviteit (22)	Glutenvrij dieet, gesuppleerd met gluten (A) whey eiwit (B) vs zonder suppletie (C)	Depressieve klachten	Zelfrapportage	A vs C: meer klachten Cohen's d=0.64 A vs B en B vs C: geen significante verschillen	- 0
Sanchez-Villegas 2013 [38]	RCT	Ouderen met diabetes of cardiovasculaire risico's (3923)	Mediterraan voedingspatroon + olijfolie (A), Mediterraan voedingspatroon + noten (B), controle	Incidentie depressie	Zelfrapportage of diagnose arts	Minder kans op depressie in Mediterrane groepen (niet significant) Onder diabeten: Mediterraan + noten groep had 41% minder kans op depressie	0 +

Saxton 2014 [36]	RCT	Vrouwen met overgewicht en borstkanker (90)	24 weken leefstijlbegeleiding vs brochure over gezond eten	Depressieve klachten	Getrainde beoordelaar	Na 24 weken: grotere reductie in klachten in interventiegroep (-6.1 vs -2.3)	+
Steinberg 2014 [35]	RCT	Vrouwen met overgewicht (185)	12 maanden online leefstijl- programma + counseling telefoonijes	Incidentie depressie + depressieve klachten	Zelfrapportage	Na 12 maanden incidentie in interventie- groep lager (-8% vs -2%) Klachten: Na 6, 12, en 18 maanden grotere afname in interventiegroep	+
Garcia-Toro 2016 [32]	Trial	Mensen met depressie (en metabool syndroom) (273)	Score Midderraan voedingspatroon	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Na 12 maanden: klachten niet geasso- cieerd met voedingscore Na 6 en 12 maanden: meer reductie van klachten onder mensen zonder overgewicht en metabool syndroom	0
Li 2013 [44]	Trial	Mensen met en zonder metabool syndroom (30)	2 weken calorierestrictie	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Klachten verminderden, vooral in de groep zonder metabool syndroom	0
Sylvia 2013 [41]	Trial	Mensen met bipolaire stoornis en overgewicht (5)	20 weken leefstijladvies	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Na 20 weken: meer groenteconsumptie, minder suikers en calorieën; depressieve klachten omlaag	+

RCT=gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; Trial=experiment zonder controlegroep/randomisatie

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 5**  
**Reviews en losse studies over de rol van voedingspatronen rondom de zwangerschap**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie-design(s)	Associatie/Effect	Eind-oordeel*	
Baskin 2015 Review [45]	Kwaliteit van voeding (rondom zwangerschap)	Depressieve klachten	4 P-CH 2 CS	Perinatale depressie: 1/1 P-CH en 2/2 CS vonden negatieve associaties Postnatale depressie: 2/4 P-CH vonden negatieve associaties m.b.t. een gezond voedingspatroon; 3/3 P-CH vonden geen associaties m.b.t. overige voedingspatronen	+	
Sparling 2017 Review [46]	Voedingsinname (rondom zwangerschap)	Incidentie van peri- of postnatale depressie	5 P-CH 4 CS	2/5 P-CH studies m.b.t. gezonde voeding; beschermend tegen depressie 3/5 P-CH studies vonden gemixte resultaten m.b.t. overige voedingspatronen 4/4 CS studies vonden een associatie tussen gezonde voedingscomponenten en minder depressie	0	
<b>Losse studies</b>						
Type paper	Populatie (N)	Voedingspatroon	Uitkomst	Datacollectie	Associatie/Effect	Eind-oordeel*
Dodd 2016 RCT [50]	Zwangere vrouwen met overgewicht (2212)	Voedings- en leefstijladvies tijdens zwangerschap vs controle	Depressie gedurende zwangerschap	Zelfrapportage	Geen verschillen tussen de groepen	0
Baskin 2017 P-CH [49]	Zwangere vrouwen (167)	Gezond en ongezond	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Gezond: geen associatie Ongezond: associatie met meer postnatale depressie	0 -
Nathanson 2018 P-CH [48]	Zwangere vrouwen (253)	Gezond patroon tijdens zwangerschap	Postnatale depressie	Zelfrapportage	Geen associaties gevonden	0
Saeed 2016 P-CH [51]	Zwangere vrouwen (82)	Voedingskwaliteit	Perinatale depressie	Zelfrapportage	Na 6 maanden: vrouwen met depressie scoorden significant lager qua voedingskwaliteit	+

Teo 2018 P-CH [47]	Zwangere vrouwen (490)	Voedingspatronen (traditioneel Chinees, traditioneel Indisch, gezond, ongezond)	Postnatale depressie	Zelfrapportage	Na 3 maanden: traditioneel Indisch voedingspatroon negatief geassocieerd met klachten. Geen associaties voor overige patronen	<b>+</b> <b>0</b>
-----------------------	------------------------	---	----------------------	----------------	--	----------------------

RCT = gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; P-CH = prospectief cohort; CS = cross-sectioneel

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als **+** (groen), geen (eenduidige) associatie als **0** (oranje), een ongunstig effect of associatie als **-** (rood).

**Tabel 6**  
**Reviews en losse studies over overige voedingspatronen en depressie**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie-design(s)	Associatie/Effect	Eind-oordeel*	
Sainsbury 2018 Review + MA [56]	Glutenvrij dieet	Depressieve klachten onder mensen met coeliakie	8 CS	Hoge mate van depressieve klachten matig gecorreleerd met slechte dieet-naleving (r=0.398)	-	
Rahimlou 2018 Review [52]	Glycemische index/lading	Depressieve klachten	3 P-CH 3 CS	Glycemische index: 2/3 CS en 2/3 P-CH studies vonden een positieve associatie, de overige geen of een negatieve associatie Glycemische lading: 2/3 CS vonden een negatieve associatie, de overige geen associatie	- +	
<b>Losse studies</b>						
Type paper	Populatie (N)	Voedingspatroon	Uitkomst	Datacollectie	Associatie/Effect	Eind-oordeel*
Breymeyer 2016 RCT [53]	Gezonde volwassenen (82)	Voedingspatroon met hoge vs lage glycemische lading	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Positieve associatie tussen glycemische lading en klachten	-
Hussin 2013 RCT [63]	Gezonde oudere mannen (31)	Calorier restrictie	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Na 3 maanden: geen significante verschillen	0
Martin 2016 RCT [62]	Gezonde volwassenen (218)	Calorier restrictie	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Significant verschil in klachten na 24 (ES=-0.35), maar niet na 12 maanden	+ 0
Nugraha 2017 RCT [61]	Gezonde jongvolwassenen	Vasten (ramadan) vs controle	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Afname van klachten tijdens vasten (1/2 vragenlijsten)	0
Gougeon 2017 P-CH [55]	Gezonde ouderen (306)	Voedingsinname	Incidentie depressie	Zelfrapportage (van klinische diagnose)	Geen verschillen voor nutriënten	0
Lucas 2014 P-CH [59]	Gezonde vrouwen (43685)	Inflammatoire score voeding	Incidentie depressie (2 definities)	Zelfrapportage	Hoge score: RR=1.41 en 1.29	-
Sanchez-Villegas 2017 P-CH [54]	Gezonde volwassenen (15546)	Kwaliteit van koolhydraat-inname	Incidentie depressie	Zelfrapportage (van klinische diagnose)	Slechte koolhydraten: HR=1.35 Goede koolhydraten: HR=0.70	- +

Shivappa 2018 P-CH [57]	Gezonde ouderen (3648)	Inflammatoire index voeding	Incidentie depressie	Zelfrapportage	Hoge index score: HR=1.24	+
Shivappa 2016 P-CH [58]	Gezonde vrouwen (6438)	Inflammatoire index voeding	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Lage vs hoge score: RR=0.81	+
Vermeulen 2018 P-CH [60]	Gezonde ouderen (827)	Inflammatoire index voeding	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Geen associaties gevonden	0

MA=meta-analyse; RCT=gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; P-CH=prospectief cohort; CS=cross-sectioneel; HR=hazard ratio; r=correlatie; ES=effect size; RR=relative risk

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 7**  
**Reviews en losse studies over de inname van fruit en groenten en depressie**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie-design(s)	Associatie/Effect	Eind-oordeel*	
Liu 2016 Review + MA [65]	Fruit- en groenteninname	Depressieve klachten	4 P-CH 6 CS	Fruit: 4/10 studies vonden negatieve associaties RR=0.86 Groenten: 3/8 studies vonden negatieve associaties RR=0.83	+	
Saghafian 2018 Review + MA [66]	Fruit- en groenteninname	Depressieve klachten	16 CS 9 P-CH 2 CC	6 CS studies m.b.t. fruit: RR=0.76 6 P-CH studies m.b.t. fruit: RR=0.83 6 CS studies m.b.t. groenten: RR=0.75 7 P-CH studies m.b.t. groenten: RR=0.86 4 CS studies m.b.t. fruit en groenten: RR=0.80	+	
Rooney 2013 Review [64]	Fruit- en groenteninname	Depressieve klachten	5 OBS 2 RCT	OBS: 4x gemixte associaties, 1x geen associatie RCT: 2x geen effect	0	
<b>Losse studies</b>						
Type paper	Populatie (N)	Voedingspatroon	Uitkomst	Datacollectie	Associatie/Effect	Eind-oordeel*
Chi 2016 P-CH [68]	Gezonde ouderen (2630)	Fruit- en groenten- inname	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Hoge consumptie: lager risico op klachten 4 jaar later (niet significant)	0
Ribeiro 2017 P-CH [67]	Gezonde volwassenen (998)	Fruit- en groenten- inname	Depressieve klachten	Zelfrapportage	Groene groenten: OR=0.099 Fruit: geen effect	+

MA=meta-analyse; RCT=gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; P-CH=prospectief cohort; CS=cross-sectioneel; OBS=observatie; CC=case-control; RR=relative risk; OR=odds ratio  
 \* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).



**Tabel 8**  
**Reviews en meta-analyses vetzuuriname via de voeding en (risico op) depressie**

Type paper	Interventie	Uitkomst	Studie-design(s)	Populatie	Associatie/Effect	Eind-oordeel*
Grosso 2016 Review + MA [71]	N-3 vetzuren ingenomen via de voeding	Risico op depressie	11 CS 10 P-CH	Gemengde populatie, inclusief adolescenten, ouderen en zwangere vrouwen	7/11 CS en 4/10 P-CH: omgekeerd verband tussen N-3 vetzuren en depressie 4/6 studies (1 CS 3 P-CH) naar de relatie N-3:N-6 ratio en depressie vonden een significante associatie	0 +
					MA: Hoogste vs laagste categorie van N-3 vetzuuriname (11 studies: 6 CS, 5 P-CH, 15 datasets): RR=0.82 95% CI 0.73-0.92 I <sup>2</sup> =40% Hoogste vs laagste categorie van EPA+DHA inname (7 datasets): RR=0.78 95% CI 0.67-0.92	+
					De bevindingen werden insignificant wanneer de studies over perinatale depressie werden uitgesloten	0
					EPA en DHA inname apart (6 studies (2 CS 4 P-CH), 9 datasets): Alleen EPA: RR=0.90 95%CI 0.79-1.03 Alleen DHA: RR=0.95 95%CI 0.81-1.10	0 0
Giles 2013 Review [70]	N-3 vetzuren ingenomen via de voeding	Depressieve klachten	5 CS 2 P-CH	Algemene populatie	CS: 3/5 negatieve associatie tussen N-3 vetzuren en depressieve klachten, 2/5 geen associatie P-CH: 1/2 negatieve associatie tussen N-3 vetzuren en depressieve klachten alleen bij vrouwen 1/2 geen associatie tussen N-3 vetzuren en depressieve klachten bij vrouwen	0 0
Sanhueza 2013 <sup>a</sup> Review [69]	N-3/N-6 & MUFA vetzuren ingenomen via de voeding	Depressie Depressieve klachten	8 P-CH Follow-up tussen 2 en 13 jaar	3 studies alleen mannen 1 studie alleen vrouwen Inclusief patiënten met depressieve klachten bij baseline	MUFA: 1/2 studies omgekeerde associatie met depressieve klachten bij vrouwen met depressieve stemming, 1/2 negatieve associatie N-3 vetzuren: 2/4 studies geen associatie tussen N-3 vetzuren en depressie, 2/4 niet-lineaire negatieve associatie tussen N-3 vetzuren en depressie N-3/N-6 vetzuren: 2/2 inconsistente associatie met depressie	0 0 0

MA=meta-analyse; P-CH=prospectief cohort; CS=cross-sectioneel; RR=relative risk; OR=odds ratio; I<sup>2</sup>=mate van heterogeniteit; EPA=eicosapentaenoic acid; DHA=docosahexaenoic acid;  
 MUFA=monounsaturated fatty acid

<sup>a</sup> Kleine studies, of studies van onvoldoende kwaliteit.

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 9**  
**Losse studies vetzuuriname via de voeding en depressie**

Type studie	Populatie (N)	Vetzuurblootstelling	Uitkomst	Datacollectie	Associatie/Effect	Eind-oordeel*
Colangelo 2017 VS P-CH [75]	Volwassenen (1616) 45-84 jaar overall lage N-3 vetzuuriname	N-3 vetzuuriname (EPA + DHA) via de voeding en interactie met gebruik van hormoontherapie (HT)	Incidentie van depressieve klachten	CES-D	Niet-HT gebruikers: significante positieve associatie tussen N-3 vetzuren (EPA, DHA, EPA+DHA) en incidentie van depressieve klachten (in hoogste kwartiel van inname t.o.v. laagste) HT gebruikers: geen associatie tussen N-3 vetzuur-inname en incidentie van depressieve klachten	-
Lai 2016 Australië P-CH [72]	Oudere volwassenen (2035) 55-80 jaar N-3 vetzuuriname	Vetzuren ingenomen via de voeding	Depressieve klachten (CES-D >= 16)	CES-D	MUFA geassocieerd met lager risico op depressieve klachten (vrouwen: $\beta = -0.091$ , $p$ trend=0.003 mannen: $\beta = -0.111$ , $p$ trend < 0.001) N-3 vetzuren geassocieerd met lager risico op depressieve klachten bij mannen ( $\beta = -0.101$ , $p$ trend=0.003)	0
Matsuoka 2017 Japan P-CH [73]	Gezonde volwassenen (1181) 63-82 jaar N-3 vetzuuriname via de voeding	N-3 vetzuuriname via de voeding	MDD	CES-D PHQ-9 Klinische diagnose	Omgekeerde J-vormige relatie tussen EPA en DPA en risico op MDD. Significant lager risico op MDD in 2e kwartiel van EPA inname (307.7 mg per dag) en in 3e kwartiel voor DPA inname Geen significante reductie in risico voor 8 andere vetzuren	+
Persons 2014 VS P-CH [74]	Vrouwen (7086) gemiddeld 70 jaar Vrouwen met depressie bij baseline uitgesloten voor de follow-up analyses	N-3 vetzuuriname via de voeding (totaal N-3, EPA, DHA, DHA+EPA) Berekend uit resultaten FFQ.	Depressie incidentie (Burnam score 0.06)	Burnam score (combinatie CES-D en verkorte versie van Diagnostisch Interview) Metingen bij baseline en na 7.5 jaar	Totale N-3 vetzuuriname hing samen met een hogere Burnam score bij follow-up in gecorrigeerde analyses OR=1.015 95% CI 1.003-1.026 Geen significante associaties voor EPA, DHA en DHA+EPA apart Hoogste tertiel van DHA+EPA inname lager risico op depressie vergeleken met laagste tertiel OR=0.707 95%CI 0.503-0.993	-

P-CH=prospectief cohort; HT=hormoontherapie; CES-D=center for epidemiologic studies depression scale; EPA=eicosapentaenoic acid; DHA=docosahexaenoic acid; MUFA=monounsaturated fatty acid; MDD=major depressive disorder; PHQ-9=patient health questionnaire-9; FFQ=food frequency questionnaire

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 10**  
**Reviews en meta-analyses vetzuursuppletie bij depressie, depressieve klachten en preventie**

Type paper	Interventie	Uitkomst	Studie- design(s)	Populatie	Associatie/Effect	Eind- oordeel*
<b>Klinische populatie</b>						
Appleton 2015 <sup>a</sup> MA [77]	N-3 vetzuren	Depressieve klachten  Remissie	26 RCT	Diagnose MDD  Patiënten met comorbiditeit geïncludeerd	Effect op depressieve klachten: SMD=-0.30 95% CI -0.50 – -0.10 I <sup>2</sup> =59% Effect op depressieve klachten bij patiënten zonder comorbiditeit (3 studies, 104 deelnemers): SMD=-0.99 95% CI -1.71 – -0.27 I <sup>2</sup> =65% Effect op depressieve klachten bij patiënten met comorbiditeit (5 studies, 229 deelnemers): SMD=-0.54 95% CI -1.21-0.12 I <sup>2</sup> =77% N-3 vetzuren als monotherapie: SMD=-0.32 95% CI -0.86-0.21 I <sup>2</sup> =77% N-3 vetzuren als toevoeging aan antidepressiva: SMD=-0.16 95% CI -0.38-0.05 I <sup>2</sup> =0% Effect op remissie: OR=1.38 95% CI 0.87-2.20 I <sup>2</sup> =7%	+ + 0 0 0 0
Mocking 2016 MA [79]	N-3 vetzuren	Depressieve klachten	13 RCT	Diagnose MDD  Perinatale + perimenopausale MDD uitgesloten	Effect op depressieve klachten: SMD=0.398 95% CI 0.114-0.682 I <sup>2</sup> =73% Meta regressie: hogere dosering EPA (β=0.00037 p=0.009) en hoger percentage antidepressivagebruikers (β=0.00058 p=0.044) hingen samen met beter effect van N-3 vetzuursuppletie	+ +
Sarris 2016 <sup>a</sup> MA [78]	N-3 vetzuren (EPA, DHA, EPA+DHA)	Depressieve klachten	8 RCT	Diagnose MDD, gebruik van antidepressiva Inclusief patiënten met comorbiditeit	Effect van N-3 vetzuren: G=0.61 95% CI 0.15-1.06 I <sup>2</sup> =82% EPA alleen: G=0.69 p=0.007	+ +
Schefft 2017 <sup>a</sup> MA [76]	N-3 vetzuren	Depressie	10 RCT	Diagnose MDD, met gebruik van antidepressiva  Inclusief patiënten met comorbiditeit	Effect van N-3 vetzuren: SMD=-0.48 95% CI -0.84 – -0.11 I <sup>2</sup> =64% Bij populatie zonder comorbiditeit: SMD=-0.7 95% CI -0.81 – -0.09 Bij populatie met comorbiditeit geen effect	+ + 0
Yang 2015 <sup>a</sup> MA [80]	N-3 vetzuren (EPA+DHA)	Ernst van depressie	8 RCT	Vrouwen met diagnose MDD <sup>b</sup>  Perinatale MDD en patiënten met comor- biditeit geïncludeerd	Effect van EPA+DHA: SMD=0.65 95% CI 0.18-1.12 I <sup>2</sup> =78% EPA+DHA als monotherapie: SMD=0.65 95% CI 0.41 – 0.90 (fixed-effects model) I <sup>2</sup> =13%	+ +

Giappolino 2018 <sup>a</sup> Review [82]	N-3 vetzuren Duur van behandeling 4-12 weken	Depressieve klachten	4 RCT	Post-menopausale vrouwen met MDD of depressieve klachten	1/4 studies significant positief effect; 2/4 studies niet-significant positief effect; 1/4 studies significant negatief effect	0
Giappolino 2017 <sup>c</sup> Review [81]	N-3 vetzuren als monotherapie of als adjunct bij antidepressiva	Depressie	21 RCT	Patiënten met depressie of depressieve klachten	12/21 studies positief significant effect; 2/21 studies positief niet-significant effect; 7/21 studies geen effect	0
Giles 2013 Review [70]	N-3 vetzuren	Depressie Depressieve klachten	13 RCT	Patiënten met MDD, meesten met gebruik antidepressiva	6/13 studies positief effect van N-3 vetzuren op depressieve klachten; 7/13 studies geen effect van N-3 vetzuren op depressieve klachten	0
<b>Gemengde populatie (klinisch en niet-klinisch)</b>						
Bae 2018 <sup>d</sup> MA [91]	N-3 vetzuren Gemiddelde dosering 1.3 g/dag EPA en DHA (1 studie ook ALA)	Depressieve klachten	6 RCT	Ouderen > 65 jaar met en zonder depressie/ depressieve klachten, inclusief patiënten met comorbiditeit	Effect N-3 vetzuren: G = -0.51 95% CI -0.98 – -0.04 I <sup>2</sup> =84% Bij ouderen met milde tot matige depressie: G = -0.94 95% CI -1.37 – -0.50 I <sup>2</sup> =32.7% Bij ouderen met goede mentale gezondheid: G = 0.12 95% CI -0.05-0.29 I <sup>2</sup> =0%	+
Grosso 2014 MA [90]	N-3 vetzuren (EPA, DHA, EPA+DHA)	Depressie/ Depressieve klachten	19 RCT	Mensen met MDD (11 RCT) en mensen met depressieve klachten (8 RCT)	Effect N-3 vetzuren bij mensen met diagnose depressie: SMD=0.56 95% CI 0.20-0.92 I <sup>2</sup> =71% Effect N-3 vetzuren bij mensen met depressieve klachten: SMD=0.22 95% CI 0.01-0.43 I <sup>2</sup> =46%	+
				Gezonde mensen (6 RCT)	Effect puur EPA en EPA dominante samenstelling: SMD=0.50 95% CI 0.27-0.72 I <sup>2</sup> =55% Effect als adjuvant bij behandeling: SMD=0.39 95% CI 0.06-0.71 Effect N-3 vetzuren op depressieve klachten bij gezonde mensen: SMD=0.00 95% CI -0.13-0.13 I <sup>2</sup> =0%	+
						0
Hallahan 2016 <sup>c</sup> MA [92]	N-3 vetzuren Monotherapie of adjuvant	Depressie/ Risico op depressie	32 RCT	Gemengde populatie (mensen met klinische depressie, met depressieve klachten, of gezonde mensen)	Effect EPA-dominante samenstelling: G=0.34 95% CI 0.21-0.47 I <sup>2</sup> =61% Effect EPA bij diagnose depressie: G=0.61 95% CI 0.38-0.85 I <sup>2</sup> =61% Effect EPA als monotherapie: G=0.33 CI 0.13-0.52 I <sup>2</sup> =68% Effect EPA als adjuvant bij antidepressiva: G=0.59 CI 0.42-0.77 I <sup>2</sup> =57% Effect DHA-dominante samenstelling: G=0.03 p<0.66 I <sup>2</sup> =35% Effect EPA bij mensen zonder diagnose: G=0.08 95% CI 0.01-0.17 I <sup>2</sup> =5%	+
						+
						+
						+
						0
						0

MA=meta-analyse; RCT=gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; MDD=major depressive disorder; EPA=eicosapentaenoic acid; DHA=docosahexaenoic acid; ALA= $\alpha$ -linolenic acid; SMD=standardized mean difference; G=Hedges g;  $I^2$ =mate van heterogeniteit; CI=confidence interval

<sup>a</sup> Kleine studies, of studies van onvoldoende kwaliteit.

<sup>b</sup> Drie studies met oudere vrouwen (gemiddelde leeftijd 84.9). Twee studies onder Aziatische populaties.

<sup>c</sup> MA/review bevat ook studies bij kinderen en zwangere vrouwen.

<sup>d</sup> Studies met goede kwaliteit.

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als **+** (groen), geen (eenduidige) associatie als **0** (oranje), een ongunstig effect of associatie als **-** (rood).

**Tabel 11**  
**Losse studies vetzuursuppletie en depressie**

Type paper	Populatie (N)	Vetzuurblootstelling	Uitkomst	Datacollectie	Associatie/Effect	Eind-oordeel*
<b>Klinische populatie</b>						
Carney 2016 VS RCT [83]	Patiënten met CHD of ACS en klinische depressie (113)	Sertraline + 2 capsules N-3 vetzuren per dag (totaal 930 mg EPA en 750 mg DHA) Controle: sertraline + placebo capsules (maïsolie) Duur: niet gerapporteerd	Verandering in BDI en HAM-D score Interactie met baseline rode bloedcel (RBC) EPA en DHA waardes	BDI-II HAM-D	Significante interactie tussen interventiegroep en baseline RBC waarde van EPA ( $p=0.03$ ) en EPA+DHA:AA ratio ( $p=0.04$ ) Bij hogere baseline RBC waarde van EPA beter effect op de uitkomst	+
Keshavarz 2018 Iran RCT [84]	Vrouwen (65) met depressie en overgewicht, die willen afvallen In analyse: $n=45$	6 capsules per dag (180 mg EPA en 120 mg DHA per capsule) Controle: placebo capsules Duur: 12 weken	Depressie	BDI	Significante afname van depressie in interventiegroep vergeleken met controlegroep $F(1,37)=4.07$ $p=0.05$	+
Khajehnasiri 2013 Iran RCT [85]	Mannen (102) die in ploegdienst werken (21 – 52 jaar), met BDI score $>=10$	Interventie 1: 2 x per dag N-3 vetzuur soft gel (180 mg EPA, 120 mg DHA) en 2x vitamine C (250 mg) pil Interventie 2: 2 x per dag N-3 vetzuur soft gel (180 mg EPA, 120 mg DHA) + 2x placebo vitamine C pil Controle: 2x per dag placebo soft-gel (paraffine olie) en placebo-vitamine pil Duur: 60 dagen	Depressie score	BDI Zelfrapportage Meting bij baseline en na 60 dagen	Interventie 2 significant grotere afname in depressieve klachten vergeleken met interventie 1 en controle	+
Rapaport 2016 VS RCT [88]	Patiënten (196) met MDD, 1/3 van de deelnemers met overgewicht en 1/3 met obesitas In analyse: 177 en 155 (gemodificeerde ITT)	Interventie 1: 2 capsules 530 mg EPA/130 mg DHA + 2 placebo capsules per dag Interventie 2: 4 capsules 45 mg EPA/225 mg DHA per dag Controle: 4 placebo capsules (sojaolie) per dag Duur: 8 weken	Afname van HAM-D	HAM-D klinisch interview	Geen verschillen tussen groepen in totale sample Bij hoge score op biomarkers voor inflammatie: EPA effectiever dan placebo en DHA DHA minder effectief vergeleken met placebo. Alleen het verschil EPA vs DHA is significant	0

Ravi 2016 Iran RCT [86]	Patiënten (110) met HIV en depressieve klachten (BDI score $\geq 16$ ) In analyse: 100	Interventie: N-3 vetzuur capsules (360 mg EPA en 240 mg DHA) 2 capsules per dag Controle: 2 placebo capsules (olijfolie) per dag Duur: 8 weken	Depressieve klachten	BDI-II score HADS-D score PHQ-9 score interview	Significante verbetering in depressieve klachten in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep op alle uitkomsten	+
Safa 2013 Iran RCT [87]	Mensen (80) in de depressieve fase van een bipolaire stoornis. Leeftijd 37.3 +/- 11.62 in interventiegroep 40.27 +/- 14.41 in controlegroep	Interventie: 1 tot 3 capsules N-3 vetzuren per dag + fluvoxamine (50–300 mg per dag) Controle: alleen fluvoxamine 50–300 mg per dag Duur: 12 weken	Depressie score	HAM-D Zelfrapportage + klinisch interview	Sterkere afname in depressieve klachten in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep	+
<b>Gezonde populatie/hog risico populatie</b>						
Duffy 2015 Australië RCT [89]	Oudere volwassenen (80) met hoog risico op depressie (sub threshold depressieve klachten), 66-82 jaar In analyse: 51	Interventie: 4 capsules met 1000 mg N-3 vetzuren (totaal 1200 mg EPA + 80 mg DHA) en 1 capsule microcrystalline cellulose Controle: 4 placebo capsules (paraffine-olie) en 1 capsule microcrystalline cellulose Duur: 12 weken	Depressieve klachten	PHQ-9 in klinisch interview	Geen verschillen tussen de groepen direct na de interventie	0
Watanabe 2018 Japan RCT [93]	Verpleegkundigen (80)	Interventie: N-3 vetzuren (1200 mg EPA en 600 mg DHA per dag) Controle: placebo (raapzaadolie) Gecombineerd met mindfulness stress management programma of psycho-educatie Duur: 13 weken	HADS score	HADS	Geen effect van de interventie na 26 weken Wel effect van de interventie na 52 weken	0 +

**Patiënten met chronische aandoeningen en depressieve klachten**

Haberka 2013 Polen RCT [94]	Patiënten na behandeling voor acuut myocard infarct (52) 56,4 jaar Interventiegroep 59,6 jaar in controlegroep	Interventie: 1 capsule N-3 vetzuren (465 mg EPA 375 mg DHA) toegevoegd aan standaard farmacotherapie Controle: alleen standaard farmacotherapie Duur: 1 maand	Depressieve klachten	BDI Zelfrapportage	Significant effect van interventie op BDI-score (Interventie: M=9,3 controle: M=11,3 p=0,046)	+
Mazherioun 2018 Iran RCT [95]	Volwassenen met Diabetes Type 2 (88) In analyse: 85	Interventie: 3 soft gels per dag (600 mg EPA en 300 mg DHA per soft gel) Controle: placebo soft gels (parafine) Duur: 10 weken	Verandering in BDI-II score	BDI-II	Significant lagere kans op verslechtering depressie score in interventie-groep Univariaat: OR 0,156 (95% CI 0,057-0,429) Multivariaat (geslacht, FBS, HbA1c): OR 0,086 (95% CI 0,024-0,30)	+
Mazereeuw 2017 Canada RCT [98]	Patiënten met coronaire hartziekte in hartrevalidatie (79)	Interventie: 3 capsules N-3 vetzuren per dag (1,2 gram EPA, 0,6 gram DHA en 0,1 gram ander N-3 vetzuur per dag) Controle: placebo capsules (soja- en maisolie) Duur: 12 weken	Depressieve klachten. Exploratie van interactie met baseline waarden voor oxidatieve stress	HAM-D BDI-II (secundaire uitkomstmaat)	Hogere waarden voor oxidatieve stress bij baseline was geassocieerd met sterkere verbetering van depressieve klachten	0
Mazereeuw 2016 Canada RCT [97]	Patiënten met coronaire hartziekte in hartrevalidatie (92) In analyse: 70	Interventie: 3 capsules N-3 vetzuren per dag (1,2 gram EPA, 0,6 gram DHA en 0,1 gram ander N-3 vetzuur per dag) Controle: placebo capsules (soja- en maisolie) Duur: 12 weken	Depressieve klachten	HAM-D BDI-II (secundaire uitkomstmaat)	Geen effect van de interventie na 12 weken Er was wel een toename in EPA en DHA plasma concentratie	0
Sohrabi 2013 Iran RCT [96]	Vrouwen met premenstrueel syndroom (139), 20 – 45 jaar In analyse: 124	Interventie: soft gel 1gr (12% DHA, 18% EPA) Controle: placebo soft gel Duur: 3 maanden	Ernst en duur van depressieve klachten	Zelfrapportage van ernst en duur van depressieve klachten	Gunstig effect op ernst en duur van depressieve klachten na 45 en 90 dagen	+



Song 2017 Japan R-CH [99]	Patiënten met hyperlipidemie die lipideverlagende middelen gebruiken (76,561) 51 +/- 10 jaar	Interventie: dagelijkse dosis EPA (1800 mg) of EPA (930 mg) + DHA (750 mg) Groep 1: blootstelling aan EPA > 80% Groep 2: blootstelling aan EPA < 80% Controle: andere vormen van lipideverlagende middelen	Tijd tot het ontwikkelen van een depressie	Officiële diagnose van depressie (in medisch dossier) en declaratie van antidepressiva in dezelfde maand  Alle data verzameld uit medische dossiers	Geen verschil in depressiesico voor EPA gebruikers en niet-gebruikers Groep 1 vs controle: 0.89, 95% CI=0.67-1.20 Groep 2 vs controle: 1.00, 95% CI=0.73-1.37	0
------------------------------	---	---	--	---	---	---

RCT=gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; R-CH=retrospectief cohort; CHD=coronary heart disease; ACS=acute coronary syndrome; BDI-II=Beck depression inventory II; HAM-D=Hamilton rating scale for depression; HADS=hospital anxiety depression scale; PHQ-9=patient health questionnaire; 9 MDD=major depressive disorder; EPA=eicosapentaenoic acid; DHA=docosahexaenoic; ITT=intention to treat; RBC=rode bloedcel; OR=odds ratio; SMD=standardized mean difference; G=Hedges g; I<sup>2</sup>=mate van heterogeniteit; CI=confidence interval; FBS=fasting blood sugar; HbA1c=hemoglobine A1c

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 12**  
**Systematische review en meta-analyses vetzuursuppletie en bipolaire stoornis**

Type paper	Interventie	Uitkomst	Studie- design(s)	Populatie	Associatie/Effect	Eind- oordeel*
Grosso 2014 MA [90]	N-3 vetzuren (EPA, DHA, EPA+DHA)	Depressieve klachten	3 RCT	Patiënten met bipolaire stoornis	Effect N-3 vetzuren op depressie: SMD=0.74 95% CI 0.38-1.10 I <sup>2</sup> =9% 1 studie zeer invloedrijk (70% van effect)	+
Hallahan 2016 MA [92]	N-3 vetzuren Monotherapie of adjuvant	Depressie	3 RCT	Patiënten met bipolaire stoornis	Effect op depressie: G=0.59 95% CI 0.24-0.94 I <sup>2</sup> =0%	+
Ciappolino 2017 Review [81]	N-3 vetzuren als monotherapie of als adjunct bij antidepressiva	Depressieve klachten	7 RCT	Patiënten met bipolaire stoornis	2/7 studies positief effect; 5/7 studies geen effect	0

MA=meta-analyse; RCT=gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; EPA=eicosapentaenoic acid; DHA=docosahexaenoic acid; SMD=standardized mean difference; G=Hedges g; I<sup>2</sup>=mate van heterogeniteit; CI=confidence interval

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 13**  
**Systematische reviews en meta-analyses vetzuren en peri- en postnatale depressie**

Type paper	Interventie	Uitkomst	Studie- design(s)	Populatie	Associatie/Effect	Eind- oordeel*
Grosso 2014 MA [90]	N-3 vetzuursuppletie	Perinatale depressie MDD tijdens zangerschap	6 RCT	Vrouwen met en zonder MDD	Effect N-3 vetzuren op MDD tijdens zwangerschap (3 RCT): SMD=0.24 95% CI -0.73-1.21 I <sup>2</sup> =85% Effect N-3 vetzuren op preventie van postnatale depressie (3 RCT): SMD=-0.05 95% CI -0.24-0.15 I <sup>2</sup> =0%	0
Wei Hong 2017 MA [103]	N-3 vetzuren als monotherapie bij MDD	Verandering op depressieschaal	4 RCT	Vrouwen met MDD	Effect N-3 vetzuren op depressie: SMD=0.75 95% CI 0.47- 1.04 I <sup>2</sup> =0% De kwaliteit van de studies was hoog	+
Ciappolino 2017 Review [81]	N-3 vetzuursuppletie	Perinatale depressie	7 RCT	Vrouwen met en zonder MDD	6/7 studies geen effect; 1/7 positief maar niet-significant effect	0
Giles 2013 Review [70]	N-3 vetzuursuppletie	Peri- en postnatale depressie	7 RCT	Vrouwen met en zonder depressie	2/7 studies (1 zonder controlegroep) positief effect van N-3 vetzuren op perinatale depressieve stemming bij vrouwen met MDD; 5/7 studies geen effect op incidentie van peri- of postnatale depressie	0
Hsu 2018 Review [100]	N-3 vetzuurinname via voeding	Risico op depressie	8 CS+P-CH	Gemengde populatie, ge- zond, met depressieve klach- ten, met diagnose depressie	CS+P-CH: 3/8 lage N-3 vetzuurinname geassocieerd met verhoogd risico op depressie; 5/8 geen associatie	0
	N-3 vetzuursuppletie	Peri- en postnatale depressie	14 RCT en trials		5/6 studies onder gezonde vrouwen of vrouwen met een geschiedenis van postpartum depressie geen effect van N-3 vetzuursuppletie op postpartum depressie 3/4 studies positief effect van N-3 vetzuursuppletie op verlichten van depressieve klachten bij postpartum depressie; 1/4 studies geen effect 2/2 studies bij vrouwen met MDD positief effect van N-3 vetzuursuppletie op depressiescores	0
						+
						+

Sparling 2017 Review [46]	N-3 vetzuuriname via voeding	Peri- en postnatale depressie	2 P-CH 1 CC 3 CS	Gezonde populatie	CH: 1/2 studies beschermend effect; 1/2 studies geen associatie N-3 vetzuuriname en depressieve klachten CC: geen associatie CS: 1/3 studies negatieve associatie van N-3 vetzuuriname op depressieve klachten tijdens de zwangerschap; 2/3 studies geen associatie	0
	N-3 vetzuursuppletie		4 RCT		RCT: 1/1 studie positief effect van N-3 vetzuursuppletie op perinatale depressie 3/3 geen effect van N-3 vetzuursuppletie tijdens zwangerschap op postpartum depressie	0

MA=meta-analyse; RCT=gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; MDD=major depressive disorder, SMD=standardized mean difference; G=Hedges g; I<sup>2</sup>=mate van heterogeniteit; CI=confidence interval

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 14**  
**Losse studies vetzuurinname en -suppletie en peri- en postnatale depressie**

Type studie	Populatie (N)	Vetzuurblootstelling	Uitkomst	Datacollectie	Associatie/Effect	Eind-oordeel*
<b>Vetzuurinname via de voeding</b>						
Kobayashi 2017 Japan P-CH [101]	Zwangere vrouwen (967)	N-3 vetzuurinname via de voeding in de late zwangerschap Gemeten met FFQ	Risico op postnatale depressie	EPDS	Geen significante associaties tussen inname van EPA of DHA en risico op postnatale depressie	0
Hamazaki 2018 Japan P-CH [102]	Zwangere vrouwen (77.611)	N-3 vetzuurinname via de voeding	Postnatale depressie Psychologische distress	EPDS Kessler Psychological Distress Scale (K6)	Geen significante associatie tussen N-3 vetzuurinname en psychologische distress en postnatale depressie	0
<b>Suppletiestudies</b>						
Vaz 2017 Brazilie RCT [107]	Zwangere vrouwen met verhoogd risico op postnatale depressie (60) In analyse: 32	Interventie: 6 capsules visolie per dag (1.08 g EPA en 0.72 g DHA per dag) Controle: 6 capsules sojaolie per dag Duur: 16 weken	Prevalentie van depressieve klachten (EPDS score $\geq 11$ )	EPDS	Geen verschillen in prevalentie van depressieve klachten tussen de groepen	0
Mohammad-Alizadeh 2017 Iran RCT [106]	Zwangere vrouwen (150)	Interventie: 1 visoliecapsule per dag (180 mg EPA, 120 mg DHA, 400 mg ALA). Controle: 1 capsule paraffineolie per dag Duur: +/- 24 weken (vanaf einde van de 20e week zwangerschap tot maand na bevalling)	Peri- en postpartum depressiescore	EPDS Zelfgerapporteerd Metingen bij baseline 26-28 weken zwangerschap, 35-37 weken zwangerschap en 30-45 dagen na de bevalling	Significant verschil tussen de groepen in EPDS score bij 35-37 weken zwangerschap in interventiegroep 9.7 +/- 4.6 vs 11.5 +/- 4.8 in de controlegroep Geen verschillen tussen de groepen op de andere meetmomenten	+
Judge 2014 VS RCT [105]	Zwangere vrouwen (73) In analyse: 42	Interventie: 1 visoliecapsule per dag (300 mg DHA), 5 dagen per week Controle: 1 capsule maisolie per dag, 5 dagen per week Duur: vanaf 24 weken zwangerschap tot bevalling	Symptomen van post-partum depressie	PDSS Zelfgerapporteerd Afgenomen bij baseline na 2 en 6 weken en 3 en 6 maanden	Significant groepseffect PDSS score was significant lager in de interventiegroep dan in de controlegroep over de verschillende metingen	+

Kaviani 2014 Iran RCT [104]	Zwangere vrouwen (80) met milde depressie (BDI-score 14–19)	Interventie: 1 gram N-3 vetzuur per dag Controle: 1 gram olijfolie per dag Duur: 6 weken	Verbetering in depressiescore	BDI Baseline en na 6 weken	Significant verschil in depressiescore tussen de groepen (9,17+/-5.3 in interventie vs 14,7+/-6.46 in controlegroep (p<0.001))	+
Stewart 2017 Malawi RCT [108]	Zwangere vrouwen (1391) In analyse: 1078	Interventie: 1 capsule ijzer + multivitamine + vetzuur (0.59 g ALA en 4.59 g LA) per dag Controle 1: ijzersuppletie Controle 2: ijzer- + multivitamine-suppletie Duur: vanaf inclusie in de studie tot bevalling	Self Reporting Questionnaire (SRQ) en EPDS score	SRQ en EPDS	Geen significante verschillen tussen de groepen	0

RCT=gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; P-CH=prospectief cohort; EPDS=Edinburgh postnatal depression scale; PDSS=postpartum depression screening scale; BDI=Beck depression inventory;

SRQ=self reporting questionnaire; EPA=eicosapentaenoic acid; DHA=docosahexaenoic acid; ALA=α-linolenic acid; LA=linolenic acid; FFQ=food frequency questionnaire

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 15**  
**Reviews en losse papers over gezonde/ongezonde voedingspatronen en angststoornissen**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie- design(s)	Associatie/Effect	Eind- oordeel*	
VdBerk-Clark 2018 Review + MA [119]	Gezond voedingspatroon	PTSS klachten	2 P-CH 2 CS	2 P-CH studies vonden een positieve associatie; en 2 CS studies een negatieve associatie MA gezond voedingspatroon: OR= 1.25 1 CS studie over ontwijken fast food: OR=0.95	0 - +	
Opie 2015 Review [120]	Gezond voedingspatroon (diverse interventies)	Angstklachten	10 RCT	2/10 studies vonden een afname in klachten in de interventiegroep	0	
<b>Losse studies</b>						
Type paper	Populatie (N)	Voedingspatroon	Uitkomst	Meetinstrument	Associatie/Effect	Eind- oordeel*
Forsyth 2015 RCT [27]	Mensen met een angststoornis (117)	5x dieetadvies van zorgverlener vs wekelijks telefoontje	Angstklachten	Zelfrapportage + metingen door zorgverlener	Vermindering van klachten en verbetering van kwaliteit van voeding in beide groepen	0
Kessler 2018 Trial [124]	Gezonde volwassenen (36)	8 weken lang 1 dag/week vasten vs controle	Angstklachten	Zelfrapportage	Reductie in klachten in beide groepen; verschil tussen groepen niet significant	0
Sepehrirad 2018 RCT [122]	Vrouwen met PMS (45)	8 x gedragstherapie met of zonder voedingsinhoud vs controle	Angstklachten	Zelfrapportage	Met voedingsinhoud: 31% minder klachten Zonder voedingsinhoud: 28% minder klachten	+
Null 2017 Trial [29]	Mensen met angststoornis (500)	12 weken leefstijladvies en begeleiding	Verandering in angstklachten	Zelfrapportage	59% van de 166 mensen die volledig deelnamen ervoeren sterke verbeteringen in angstklachten	+
Gavrieli 2015 P-CH [123]	Gezonde populatie (151)	Kwaliteit van voeding	PTSS	Zelfrapportage + interview	Hoge PTSS score: lage DASH dieetscore Geen associatie m.b.t. kwaliteit van voeding	- 0
Walsh 2013 P-CH [125]	Gezonde volwassenen (482)	Gezondheidsrisico gedragingen, waaronder voeding	Angstklachten	Zelfrapportage	Een slecht voedingspatroon voorspelde niet meer angstklachten	0

MA=meta-analyse; RCT=gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; Trial=experiment zonder controlegroep/randomisatie; P-CH=prospectief cohort; CS=cross-sectioneel; CC=case-control; PMS=premenstrueel syndroom; PTSS=posttraumatisch stress stoornis; DASH=dietaire approaches to stop hypertension; OR=odds ratio

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 16**  
**Reviews en losse studies over voedingspatronen en angststoornissen rondom de zwangerschap**

Reviews						
Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie- design(s)	Associatie/Effect	Eind- oordeel*	
Baskin 2015 Review [45]	Kwaliteit van voeding (rondom zwangerschap)	Postnatale angstklachten	2 CS	1 studie vond een negatieve associatie tussen gezonde voeding en angstklachten 1 studie vond gemixte resultaten voor verschillende voedingspatronen	+ 0	
Losse studies						
Type paper	Populatie (N)	Voedingspatroon	Uitkomst	Meetinstrument	Associatie/Effect	Eind- oordeel *
Jans 2018 P-CH [127]	Zwangeren met bariatrische ingreep (54)	Micronutriëntinname	Angstklachten	Zelfrapportage	Angstklachten zijn weliswaar hoger na de ingreep, maar niet gerelateerd aan het voedingspatroon	0
Vaz Jdos 2013 P-CH [126]	Zwangeren vrouwen (9530)	Gezond, traditioneel, vegetarisch voedingspatroon	Angstklachten	Zelfrapportage	Gezond: OR=0.77 Traditioneel: OR=0.84 Vegetarisch: OR=1.25	+ + -
Vilela 2015 P-CH [128]	Zwangere vrouwen (196)	Traditioneel, gezond, ongezond voedingspatroon	Angstklachten	Zelfrapportage	Traditioneel: geen effecten Gezond: geen effecten Ongezonder: hoge score gerelateerd aan meer klachten	0 0 -

P-CH=prospectief cohort; CS=cross-sectioneel; OR=odds ratio

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).



**Tabel 17**  
**Reviews en losse studies over voedingspatronen en angststoornissen bij mensen met overgewicht**

Reviews						
Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie- design(s)	Associatie/Effect	Eind- oordeel*	
Eyres 2014 Review [121]	Caloriebeperkt dieet Vetiname	Angstklachten	5 RCT 2 Trial 5 RCT	3/7 vonden een afname in angstklachten, 4/7 vonden geen effect 2/5 vonden een afname in angstklachten bij minder vetiname, 3/5 vonden geen effect	0 0	
Losse studies						
Type paper	Populatie (N)	Voedingspatroon	Uitkomst	Meetinstrument	Associatie/Effect	Eind- oordeel*
Perez- Cornago 2014 RCT [129]	Mensen met metabool syndroom (62)	Twee energiebeperkte diëten	Angstklachten	Zelfrapportage	Beide diëten zorgden voor lagere energie- inname en afname in angstklachten na 6 maanden	+

RCT=gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; Trial=experiment zonder controlegroep/randomisatie

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 18**  
**Reviews over fruit- en groenteninname en angststoornissen**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie- design(s)	Associatie/Effect	Eind- oordeel*
Rooney 2013 Review [64]	Fruit- en groenteninname	Angstklachten	2 CS	1 studie vond gemixte resultaten 1 studie vond geen resultaten	0 0
Saghafian 2018 Review [66]	Fruit- en groenteninname	Angstklachten	3 CS 1 CC	Fruit- en groenteninname (3x CS): negatieve associatie Vegetarisch voedingspatroon: positieve associatie	+ -

CS=cross-sectioneel; CC=case-control

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 19**  
**Reviews en losse studies over de relatie tussen vetzuren en angststoornissen**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie- design(s)	Associatie/Effect	Eind- oordeel*	
MCCabe 2017 Review [130]	Vetzoursuppletie	Angstklachten onder vrouwen	7 RCT	2/7 studies vonden een significante vermindering van angstklachten	0	
Ross 2007 review [131]	N-3 vetzuursuppletie	Obsessieve-compulsieve klachten (klinisch)	2 RCT	1/2 studies vond een significante vermindering van angstklachten	0	
Trujillo 2018 review [132]	N-3 en N-6 vetzuren	Angstklachten rondom de zwangerschap	1 P-CH 1 CS	Zowel positieve als negatieve associaties tijdens zwangerschap Geen associaties na zwangerschap	0	
<b>Losse studies</b>						
Type paper	Populatie (N)	Voedingspatroon	Uitkomst	Meetinstrument	Associatie/Effect	Eind- oordeel *
Haberka 2013 RCT [94]	Patiënten na hartinfarct (52)	Standaardtherapie + N-3 vetzuren vs standaardtherapie	Angstklachten	Zelfrapportage	Significant minder angstklachten in vetzuurgroep vs standaardtherapie	+
Hansen 2014 RCT [134]	Mannen met psychiatrische diagnose (95)	3x per week N-3 vetzuursuppletie (uit vis) gedurende 8 maanden vs controle	Angstklachten	Zelfrapportage	Significant minder angstklachten in visgroep vs controlegroep	+
Matsuoka 2015 RCT [133]	Mensen na een ongeluk (110)	Vetzoursuppletie vs placebo	PTSS klachten	Diagnose zorgverlener	Geen verschil in klachten na 3 maanden	0
Vaz Jdos 2013 P-CH [126]	Zwangere vrouwen (9530)	N-3 vetzuren	Angstklachten	Zelfrapportage	Lage/geen vetzuurinname hing samen met meer klachten OR= 1,25	-

RCT=gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; P-CH=prospectief cohort; CS=cross-sectioneel; PTSS=posttraumatisch stress stoornis; OR=odds ratio  
 \* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 20**  
**Reviews en losse studies over voedingspatronen en psychotische stoornissen**

*Reviews*

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie- design(s)	Associatie/Effect	Eind- oordeel*
------------	-----------------	----------	----------------------	-------------------	-------------------

Brietzke 2018 Review [135]	Glutenvrij dieet	Symptomen van schizofrenie onder personen met coeliakie	3 RCT 5 Trial	Geen bewijs voor de toegevoegde waarde van een glutenvrij dieet voor mensen met schizofrenie, maar mogelijk wel zinvol voor subpopulaties met een abnormale glutenrespons	0
-------------------------------	------------------	---	------------------	---	---

*Losse studies*

Type paper	Populatie (N)	Voedingspatroon	Uitkomst	Meetinstrument	Associatie/Effect	Eind- oordeel*
------------	---------------	-----------------	----------	----------------	-------------------	-------------------

Bersani 2017 RCT [136]	Psychiatrische patiënten (32)	5 groepsessies over gezonde leefstijl vs standaardtherapie	Psychiatrische klachten	Diagnose door zorgverlener na 5 weken	Significant minder klachten in interventiegroep	+
Fawzi 2015 P-CH [137]	Mannen met schizofrenie (100)	4 weken vasten	Psychotische klachten	Diagnose door zorgverlener	Vasten leidt tot een toename van calorie- inname en een toename van de psychotische klachten	-

RCT = gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; Trial = experiment zonder controlegroep/randomisatie; P-CH = prospectief cohort

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).

**Tabel 21**  
**Reviews en losse studies over de relatie tussen vetzuren en psychotische stoornissen**

Type paper	Voedingspatroon	Uitkomst	Studie- design(s)	Associatie/Effect	Eind- oordeel*	
Hoehn 2013 Review + MA [138]	Niveau van vetzuren in bloed	Mensen met schizofrenie (klinisch)	22 P-CH	DPA: 11/16 significant lager in patiënten, ES= 1.14 DHA: ES=0.67 LA: ES=0.70 AA: ES=0.80	+	
Akter 2012 Review [140]	N-3 vetzuursuppletie	Psychotische klachten (klinisch)	8 RCT	4/8 studies vonden een vermindering van klachten	0	
Chia 2015 Review [139]	N-3 vetzuursuppletie	Psychotische klachten	6 RCT 4 Trial	7/10 studies vonden een afname van klachten	+	
Fusar-Poli 2012 Review [141]	N-3 vetzuursuppletie (EPA)	Psychotische klachten (klinisch)	7 RCT	Geen consistent effect op de vermindering van klachten: G=0.242 P>0.05	0	
Ross 2007 Review [131]	N-3 vetzuursuppletie	Psychotische klachten (klinisch)	4 RCT	2/4 vonden een vermindering van klachten (afhankelijk van de vetzuurdosis)	0	
<b>Losse studies</b>						
Type paper	Populatie (N)	Voedingspatroon	Uitkomst	Meetinstrument	Associatie/Effect	Eind- oordeel*
Emsley 2014 RCT [142]	Schizofrene patiënten (33)	N-3 vetzuursuppletie vs controle	Psychotische klachten (terugval preventie)	Diagnose zorgverlener gedurende 2 jaar	Hoge terugval in beide groepen, geen verschillen in klachten	0
Jamilian 2014 RCT [143]	Schizofrene patiënten (60)	N-3 vetzuursuppletie vs controle	Psychotische klachten (terugval preventie)	Diagnose zorgverlener na 8 weken	Significant minder klachten in beide groepen Na week 4-6: afname klachten groter in N-3 vetzuurgroep	0 +

MA=meta-analyse; RCT=gerandomiseerd, gecontroleerd experiment; Trial=experiment zonder controlegroep/randomisatie; P-CH=prospectief cohort; DPA=docosapentaenoic acid; DHA=docosahexaenoic acid; LA=linoënoic acid; AA=arachidonisch acid; ES=effect size; G=Hedges g

\* Een gunstig effect/associatie wordt in de tabellen weergegeven als + (groen), geen (eenduidige) associatie als 0 (oranje), een ongunstig effect of associatie als - (rood).



## **Bijlage 4**

### **Tabellen bij hoofdstuk 6**

Voedingsadvies in Nederlandse zorgstandaarden  
en richtlijnen voor de behandeling van  
psychische aandoeningen



**Tabel 1**  
**Voedingsadviezen in zorgstandaarden en richtlijnen voor kinderen en jongeren**

Stoornis Zorgstandaard/ richtlijn	Voedingsadvies voor preventie*	Voedingsadvies bij behandeling	Voedingsadvies bij medicatiegebruik	Advies over vetzuur- suppletie	Advies over vitamines
<b>ADHD</b> GGZ-zorgstandaard ADHD 2017 [1]		Er zijn geen aanwijzingen dat het vermijden van kleur- en smaakstoffen zinvol is. Er is onvoldoende bewijs voor effectiviteit van het "restrictie-eliminatie-dieet". Deze voedingsinterventies worden niet aangeraden.	Er zijn geen aanwijzingen dat het extra toevoegen van N-3 en/of N-6 vetzuren zinvol is. Deze voedingsinterventie wordt daarom niet aangeraden.		Gebruik van vitaminesupplementen wordt genoemd onder CAM. Er moet rekening mee worden gehouden dat veel mensen deze supplementen gebruiken.
Multidisciplinaire richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen 2007 [2]		Het voorschrijven van diëten of voedingsrestricties is in het algemeen niet geïndiceerd.		Het voorschrijven van supplementen is in het algemeen niet geïndiceerd.	Het voorschrijven van supplementen is in het algemeen niet geïndiceerd.
NHG-standaard ADHD bij kinderen 2014 [3]	Bij gewichtsafname ten gevolge van ADHD kan worden aanbevolen extra tussendoortjes te nemen en voor het slapengaan nog wat te eten.	Het restrictie- en eliminatiedieet (RED) wordt niet aanbevolen. Ook andere dieetinterventies hebben slechts een zeer beperkt (additioneel) effect en worden niet aanbevolen. Regelmatig eten wordt aanbevolen als onderdeel van een goede dagstructuur.			
JGZ richtlijn ADHD 2015 [4]		Een eliminatiedieet kan nog niet worden toegepast wegens gebrek aan sterk bewijs voor effectiviteit.			
<b>ASS</b> GGZ-zorgstandaard Autisme 2017 [5]		Geen	Geen	Geen	Geen
JGZ richtlijn ASS 2015 [6]		Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor het inzetten van eliminatiediëten.			Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor het inzetten van vitaminetherapie.



**Tabel 1 – vervolg**

Stoomis Zorgstandaard/richtlijn	Voedingsadvies voor preventie*	Voedingsadvies bij behandeling	Voedingsadvies bij medicatiegebruik	Advies over vetzuur-suppletie	Advies over vitamines
Richtlijn diagnostiek en behandeling ASS bij kinderen en jeugdigen 2009 [7]					Er is tot op heden geen reden voor het voorschrijven van grote hoeveelheden vitamines.
NVvP richtlijn ASS bij kinderen/jeugd 2008 [8]					Er is tot op heden geen reden voor het voorschrijven van grote hoeveelheden vitamines.
<b>Depressieve stoornissen</b>					
Multi-disciplinaire richtlijn addendum depressie bij jeugd 2009 [9]				N-3 vetzuren kunnen worden overwogen als alternatief voor aanvulling op psychologische interventie bij lichte tot matige depressie.#	
NVvP richtlijn depressie bij jeugd 2008 [10]				N-3 vetzuren kunnen worden overwogen als alternatief voor of als aanvulling op psychologische interventie, bij lichte tot matig ernstige depressie.#	
JGZ-richtlijn Depressie 2016 [11]	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
<b>Angststoornissen</b>					
JGZ richtlijn angst 2016 [12]	Aan kinderen afraden energiedrankjes te drinken. Bij adolescenten aanraden niet meer dan één energiedrankje per dag te drinken.	Aan kinderen afraden energiedrankjes te drinken. Bij adolescenten aanraden niet meer dan één energiedrankje per dag te drinken.			

ASS = autismespectrum stoornissen. CAM = complementaire en alternatieve geneeswijzen. NVvP = Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie.

\* In deze kolom worden voedingsadviezen ter preventie van de stoornis en voedingsadviezen ter preventie van complicaties van de stoornis samengevat.

# Kan aangeboden worden als alternatief wanneer ouders terughoudend zijn om te starten met psychologische interventies.

**Tabel 2**  
**Voedingsadviezen in zorgstandaarden en richtlijnen algemeen en volwassenen**

Aandoening Zorgstandaard/ richtlijn	Voedingsadvies voor preventie*	Voedingsadvies bij behandeling	Voedingsadvies bij medicatiegebruik	Advies over vetzuur- suppletie	Advies over vitamines
<b>Depressieve stoornissen</b>					
GGZ-zorgstandaard depressieve stoornis- sen 2018 [13]	Advies over voeding is onder- deel van leefstijladvisering. Leefstijladvisering is één van de aanbevolen interventies voor geïndiceerde preventie. Geadviseerd wordt gebalan- ceerde voeding en vermijden van alcohol.	Advies over voeding kan onderdeel zijn van leefstijl- advisering en dagstructurering, de basisinterventies voor depressie. Voeding wordt niet expliciet genoemd. Voeding is onderdeel van zelfmanage- ment als eerste stap interven- tie bij depressie. Geadviseerd wordt om samen met de patiënt te kijken wat deze zelf kan doen op het gebied van voeding	Adviseer over hoe om te gaan met gewichtstoename door medicatiegebruik. Leefstijl- adviezen zijn belangrijk om bijwerkingen van medicatie tegen te gaan.	Het gebruik van N-3 vetzuren wordt genoemd als mogelijke biologische behandeling bij specifieke indicaties. Indicatie voor effect is aangetoond bij volwassenen met depressie. N-3 vetzuren kunnen als alternatief voor of aanvulling op psychologische interventie worden overwogen bij kinde- ren met een lichte depressie.#	Gebruik van vitaminesupple- menten wordt genoemd bij CAM. Veel mensen maken gebruik van CAM. Advies is om dit te honoreren. Bij voorschrijven medicatie na- gaan of CAM wordt gebruikt i.v.m. mogelijke interactie met medicatie.
NHG-standaard de- pressie 2019 [14]	Dagstructurering en activitei- tenplanning zijn onderdeel van het initiële beleid bij depressieve klachten. Adviseer de patiënt een plan op te stellen voor vaste tijden voor maaltijden. Adviseer om ge- zond te eten.	Dagstructurering en activitei- tenplanning zijn onderdeel van het initiële beleid bij depressie. Adviseer de patiënt een plan op te stellen voor vaste tijden voor maaltijden. Adviseer om gezond te eten.			

**Tabel 2 – vervolg**

Aandoening Zorgstandaard/ richtlijn	Voedingsadvies voor preventie*	Voedingsadvies bij behandeling	Voedingsadvies bij medicatiegebruik	Advies over vetzuur- suppletie	Advies over vitamines
Multidisciplinaire richtlijn depressie 2013 [15]		Advies over gezonde leefstijl is onderdeel van basisinterventie psycho-educatie. Voeding kan hier onderdeel van zijn, maar wordt niet expliciet genoemd. Bij rehabilitatie en re-integratie: psycho-educatie over belang van voeding om patiënten te helpen het heft meer in eigen hand te nemen.			
Multidisciplinaire richtlijn depressie – addendum ouderen 2008 [16]		Bij anamnese en diagnose is het belangrijk om de voedingstoestand na te gaan. Leefstijladviezen zijn minimale interventies voor ouderen met een lichte tot matige depressie. Voedingsadvies kan onderdeel zijn, maar is niet expliciet benoemd.			
Multidisciplinaire richtlijn – intercul- tureel addendum depressie 2012 [17]		Psycho-educatie omvat het stimuleren van gezond gedrag, zoals gezonde voeding.			
NVvP richtlijn de- pressie 2013 [18]		Bij chroniciteit kan aandacht voor leefstijl en voeding de patiënt helpen het heft meer in eigen hand te nemen.			

Tabel 2 – vervolg

Aandoening Zorgstandaard/ richtlijn	Voedingsadvies voor preventie*	Voedingsadvies bij behandeling	Voedingsadvies bij medicatiegebruik	Advies over vetzuur- suppletie	Advies over vitamines
<b>Bipolaire stoornissen</b>					
GGZ-zorgstandaard bipolaire stoornissen 2017 [19]	Mensen met vroege klachten kunnen leefstijladviezen krijgen. Leefstijladviezen betreffen zorgen voor regelmaat, voldoende slaap en voorzichtig zijn met alcohol. Voeding kan hier onderdeel van zijn, maar wordt niet expliciet benoemd.	Zorgen voor een goede dagstructuur en algemene factoren zoals goede voeding is belangrijk voor het bevorderen van herstel en wordt genoemd bij eerste stap interventies. Zorgen voor een gezonde leefstijl is onderdeel van zelfmanagement en zelfredzaamheid. Voeding kan hier onderdeel van zijn, maar wordt niet expliciet benoemd		Er zijn aanwijzingen dat N-3 vetzuren een positief effect kunnen hebben op het verminderen van depressieve verschijnselen. Er wordt geen expliciet advies gegeven over gebruik van N-3 vetzuren.	Gebruik van vitaminesupplementen wordt genoemd onder CAM. Deze middelen worden niet aanbevolen, maar er moet rekening mee worden gehouden dat veel mensen deze middelen gebruiken.
Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen 2015 [20]	Om de somatische gezondheid te bewaken is het belangrijk advies te geven over gezonde voeding.	Leefstijladvies is een van de interventies om zelfmanagement te ondersteunen. Voeding kan hier onderdeel van zijn, maar wordt niet expliciet benoemd. Interventies gericht op gezond eten moeten beschikbaar zijn voor alle patiënten. Voor adolescenten is er weinig evidentie voor effectiviteit van voedingsgerelateerde behandelstrategieën.	Bij gebruik van klassieke MAO-remmers moet een tyraminearm dieet worden gevolgd. Bij adolescenten moeten leefstijladviezen worden gegeven bij gebruik van antipsychotica om gewichtstoename te voorkomen.		
NVvP richtlijn bipolaire stoornissen 2015 [21]	Gezonde voeding om de somatische gezondheid te bewaken en te bevorderen.	Leefstijladvies (waaronder voeding) om zelfmanagement te ondersteunen. Vermijd overmatig alcoholgebruik.	Tyraminearm dieet bij gebruik van irreversibele MAO-remmers. Bij adolescenten: leefstijladvies voor preventie gewichtstoename.		

Tabel 2 – vervolg

Aandoening Zorgstandaard/ richtlijn	Voedingsadvies voor preventie*	Voedingsadvies bij behandeling	Voedingsadvies bij medicatiegebruik	Advies over vetzuur- suppletie	Advies over vitamines
<b>Angststoornissen</b>					
GGZ-zorgstandaard angststoornissen 2017 [22]	Leefstijladvisering wordt aanbevolen. Voeding kan daar onderdeel van zijn, maar wordt niet expliciet benoemd.	Gezonde leefstijl, gebalanceerde voeding en het vermijden van alcohol hebben een gunstig effect op het beloop van angststoornissen.	Geen	Geen	Geen
NHG-standaard angst 2019 [23]	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen 2013 [24]		Tijdens farmaco-therapeutische behandeling ook aandacht besteden aan zelfzorg, waaronder voedingspatroon en dagindeling. Patiënten dienen altijd individuele adviezen over leefstijl en zelfmanagement te krijgen. Voeding kan hieronder vallen, maar wordt niet expliciet benoemd.	Bij gebruik van MAO-remmers moeten patiënten een tyraminebeperkt dieet volgen.		
Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen – addendum ouderen 2008 [25]				Het voorschrijven van een tyraminearm dieet is noodzakelijk bij toepassing van MAO-remmers.	
NVvP richtlijn angststoornissen 2013 [26]				Tyraminearm dieet bij gebruik van MAO-remmers.	
<b>Psychotische stoornissen</b>					
GGZ-zorgstandaard psychose 2017 [27]		Op indicatie aanbieden van gerichte leefstijlinterventies, o.a. gericht op gewichtsnagament en gevarieerd en gezond eten.			Gebruik van vitaminesupplementen wordt genoemd onder CAM. Belangrijk om er rekening mee te houden dat veel mensen CAM gebruiken.

Tabel 2 – vervolg

Aandoening Zorgstandaard/ richtlijn	Voedingsadvies voor preventie*	Voedingsadvies bij behandeling	Voedingsadvies bij medicatiegebruik	Advies over vetzuur- suppletie	Advies over vitamines
Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie 2012 [28]	Leefstijlcoaching (waaronder voorkomen van overgewicht) is belangrijk in het voorkomen van schadelijke gevolgen van somatische comorbiditeit. Patiënten hebben recht op 1 keer per jaar consulten met een diëtist om gewichtsafna- me te bewerkstelligen.		Houd rekening met de invloed van voeding op bloedspiegels van antipsychotica. Specifieke voedingsmiddelen (cafeïne- houdende dranken, grape- fruitsap, geroosterd voedsel en kruisbloemige groenten) kunnen interactie geven met medicatie zoals clozapine.		
Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie – Addendum cultuur- sensitief 2015 [29]					Vitamine D deficiëntie is een mogelijke risicofactor voor psychose.
NVvP richtlijn Schizo- frenie 2012 [30]	Leefstijlinterventies (waaron- der voeding) om somatische comorbiditeit te voorkomen.		Houd rekening met de invloed van voeding op bloedspiegels van antipsychotica. Specifieke voedingsmiddelen (cafeïne- houdende dranken, grape- fruitsap, geroosterd voedsel en kruisbloemige groenten) kunnen interactie geven met medicatie.		
Multidisciplinaire richtlijn leefstijl bij mensen met een ernstige psychische aandoening 2015 [31]	Het bevorderen van een gezonde leefstijl, waaronder gezonde voeding, is belangrijk om het risico op bijkomende lichamelijke aandoeningen te verminderen. Voedings- voorlichting kan ook worden gegeven door een diëtist.				

ASS = autismspectrum stoornissen. CAM = complementaire en alternatieve geneeswijzen. NVvP = Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie.

\* In deze kolom worden voedingsadviezen ter preventie van de stoornis en voedingsadviezen ter preventie van complicaties van de stoornis samengevat.

# Kan aangeboden worden als alternatief wanneer ouders terughoudend zijn om te starten met psychologische interventies.

## **Bijlage 5 | Expertmeeting en deelnemers**



Op 30 november 2018 vond een expertmeeting plaats, waarin de voorlopige resultaten en conclusies van het systematische literatuuronderzoek werden bediscussieerd aan de hand van stellingen. De resultaten van de discussies zijn verwerkt in de conclusies en aanbevelingen bij hoofdstukken 3 t/m 5 en in het samenvattende hoofdstuk. Een aantal deelnemers aan de expertmeeting heeft feedback gegeven op de uitgewerkte conclusies en aanbevelingen op basis van de definitieve resultaten.

De input van de experts is zeer relevant geweest voor de formulering van de conclusies en aanbevelingen, waarvoor veel dank.

## Deelnemers

### **Nienke de Bles** (LUMC)

Promovendus onderzoek naar effect multivitamines en N-3 vetzuren op vermindering agressie in de langdurige psychiatrie.

### **Jolanda Boer** (RIVM)

Senior epidemioloog/voedingskundige.

### **Ninja ter Borg** (UMCG / Netwerk diëtisten psychiatrie)

Diëtiste, kindergeneeskunde en psychiatrie.

### **David Gast** (LUMC)

Promovendus onderzoek effect voedingssupplementen op agressief gedrag bij mensen met een verstandelijke beperking.

### **Erik Giltay** (LUMC)

Psychiater en epidemioloog.

### **Marjo Hagoort** (GGZ centraal / Netwerk diëtisten psychiatrie)

Diëtiste.

### **Koen Hogenelst** (TNO)

Onderzoeker.

### **Iris de Hoog** (TNO)

Onderzoeker.

### **Karlijn Kindt** (Altrecht)

GZ-psycholoog.

### **Lieneke Landa** (Emergis - Medisch paramedische dienst / Netwerk diëtisten psychiatrie)

Diëtiste.

### **Liesbeth Libbers** (EOVA - Eetoplossingen)

Voedingskundige en psycholoog.

### **Marc Molendijk** (LUMC)

Universitair docent psychologie.

### **Bart Peeters** (AMC)

Psychiater.

### **Ondine van de Rest** (WUR)

Universitair docent humane voeding.

### **Ap Zaalberg** (Ministerie van Veiligheid en Justitie)

Onderzoeker. Auteur kennissynthese voeding en agressief gedrag bij gedetineerden.





