



NORMENT
Norwegian Centre for
Mental Disorders Research



AKERSHUS UNIVERSITETSSYKEHUS

Ernæring og psykiske lidelser- Årsaker, sammenhenger og mulige mekanismer

Mari Nerhus

Konst. overlege Avd. Spesialpsykiatri AHUS

Postdoktor NORMENT, UiO

Ved psykiske lidelser

– dårlig ernæring pga symptomer

- Spiseforstyrrelser
- Depresjon
 - nedsatt appetitt
 - overspising
- Psykose
 - vrangforestillinger om forgiftning
 - ukritisk matinntak
- Katatoni
 - stupor

Ved psykiske lidelser

– dårlig ernæring pga sekundæreffekter

- Livsstilsfaktorer
 - mer alkohol- og rusmisbruk
 - mer røyking
 - dårligere sosioøkonomisk status
- Medikasjon
 - antipsykotika – blodlipider, glukose
 - bivirkninger fra GI traktus

Agenda

- Ernæringsmangler i fosterlivet og risiko for utvikling av psykiske lidelser
- Sammenhenger mellom ernæringsmangler og symptomer hos voksne med etablert psykisk lidelse
- Livsstilsfaktorer og komorbiditet
- Mulige mekanismer
- Implikasjoner for behandling



Ernæringmangler i fosterlivet og risiko for utvikling av psykiske lidelser

Ernæringsmangler i fosterlivet

- Hungersnød hos mor – case–control studies

The Dutch famine 1944-45

The Chinese famine 1956-59

- Økt risiko for å utvikle schizofreni

(Brown, Susser. Schizophr Bull 2008)

- Økt risiko for affektive lidelser

(Brown. Br J Psychiatry 1995)

- Økt risiko for avhengighetslidelser

(Franzek. Addiction 2008)

Ernæringsmangler i fosterlivet

- Svensk cohort studie, 1982- 2011 (N= 526 000)
 - Inadekvat vektoppgang i svangerskapet og økt risiko for psykose (Schizofreni) hos avkom

(Mackay. JAMA Psychiatry 2017)



Autisme – en utviklingsforstyrrelse

Autisme

- Økt forekomst assosiert med:

Vitamin D mangel

Jernmangel

Sinkmangel

Kobber

(Bölte. Cell Mol Life Sci 2019)

- Redusert forekomst assosiert med:

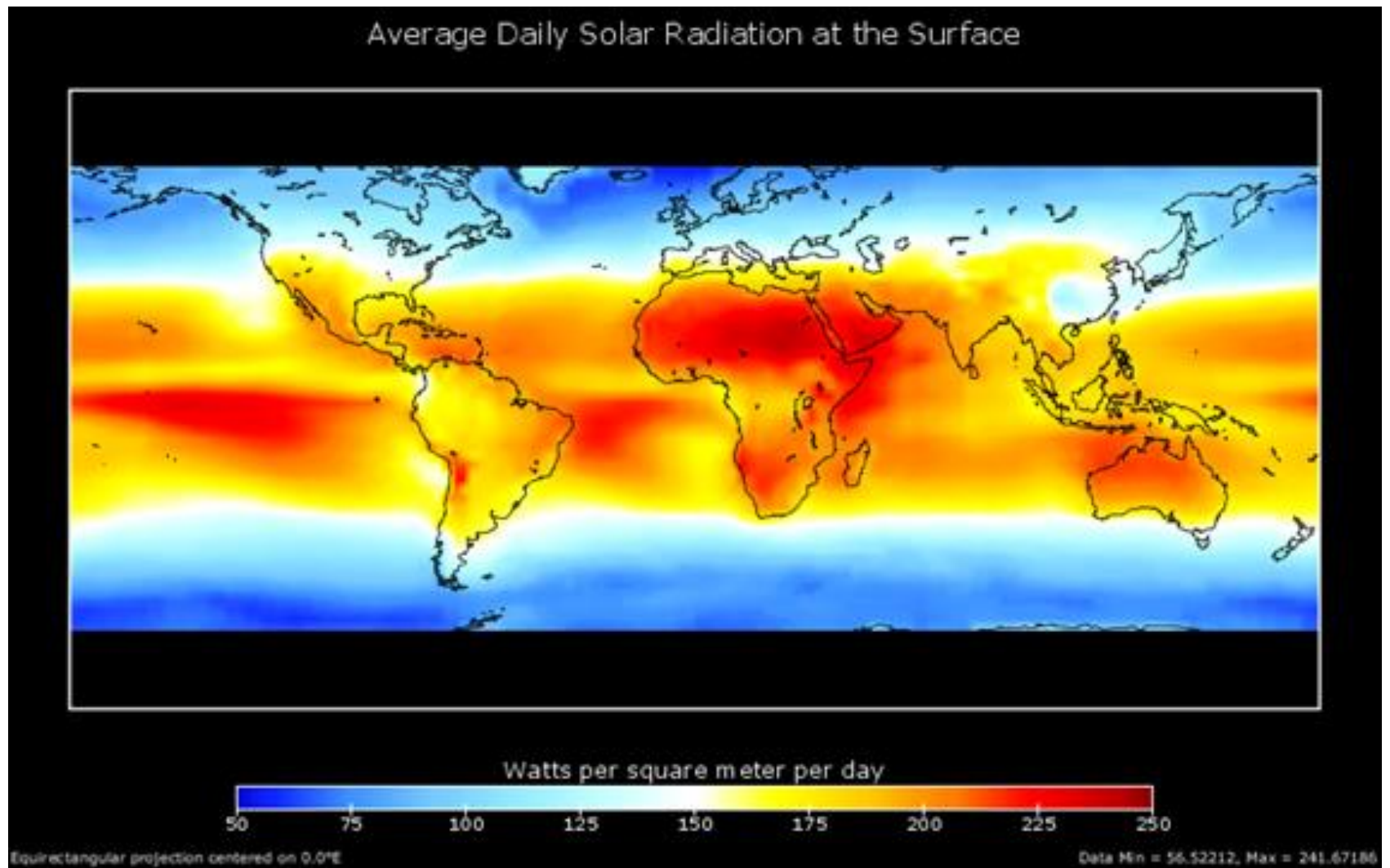
Omega 3

Folat

(MoBa N~ 85000, Suren Jama 2013)



Vitamin D mangel i fosterlivet og schizofreni



Vitamin D fosterlivet og Schizofreni

- Vitamin D tilskudd første leveår assosiert med redusert risiko i finsk kohort (N=9114)

(McGrath. Schizophr Res 2004)

- Økt risiko for schizofreni hos personer med lavt vitamin D innhold i neonatale blodprøver (N=424)

(McGrath. Arch Gen Psychiatry 2010)

- Økt risiko ved lav neonatal vitamin D replikert i et større utvalg (N= 2602), ingen interaksjon med genetisk risiko

(Eyles. Sci Rep 2018)



Sammenhenger mellom ernæringsmangler
og symptomer hos voksne med etablert
psykisk lidelse

Depresjon



Depresjon

- Omega 3

- Metaanalyse:

- assosiasjoner i tverrsnittundersøkelser

- assosiasjoner over tid, longitudinelle studier

- RCTs – effekt i mange utvalg



(Parekh. Healthcare 2017)

Depresjon

- B vitaminer

- Metaanalyser:

- assosiasjoner i tverrsnittundersøkelser

(Mikkelsen. Curr Med Chem 2016)

- Lavere folat hos personer med depresjon

(Bender. J Psychiatr. Res 2017)

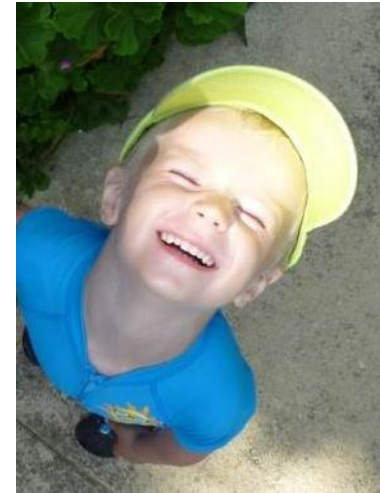
- RCTs: Ingen effekt som akutt behandling, men kan beskytte noen mot tilbakefall

(Almeida Int Psychogeriatr 2015)



Depresjon

- Vitamin D mangel
 - Metaanalyser:
 - assosiasjoner i tverrsnittstudier
 - RCTs – lovende resultater



(Parker. J Affect Disord 2017; Spedding. Nutrients 2014)

- The «Smiles» trial

(Jacka. BMC Medicine 2017)

RCT, 12 uker, parallelle grupper (N= 33+34)

Moderat til alvorlig depresjon, dårlig kosthold

MADRS

Intervensjon: 7 timer med ernæringsfysiolog

Middelhavsdiett

Kontroll: 7 timer med sosial støtte

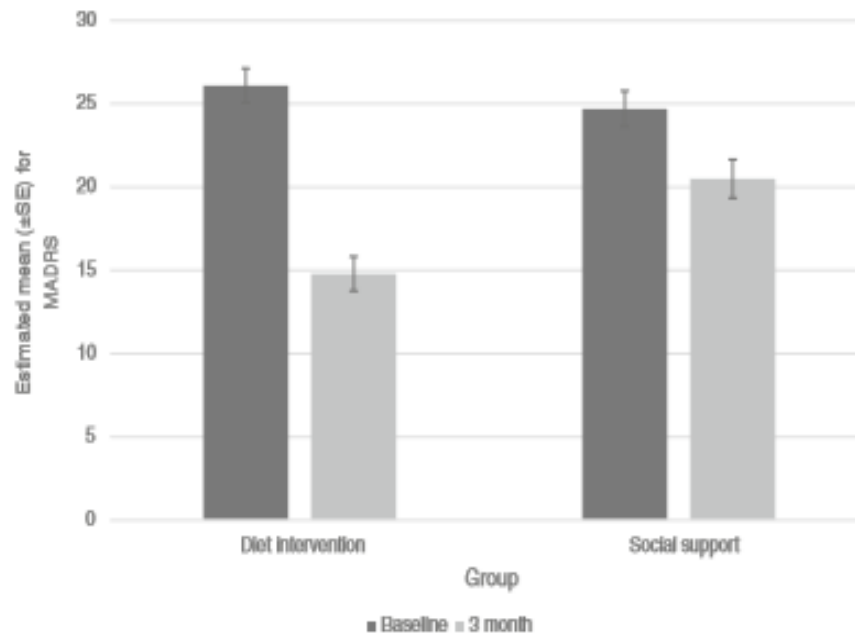


Fig. 2 MADRS scores for dietary support and social support control groups at baseline and endpoint. Effect size: Cohen's $d = -1.16$ (95% CI $-1.73, -0.59$). Baseline data $n = 67$; 12 week data $n = 56$

Psykoselidelser



Psykoselidelser

- B vitaminer

- Metaanalyse av RCTs:

- Reduksjon av psykiatriske symptomer hos pasienter med schizofreni, spesielt i tidlig forløpet av lidelsen



(Firth. Psychol Med 2017)

Psykoselidelser



- Omega 3
- Reduksjon av symptomers alvorlighetsgrad ved førstegangpsykose etter 6 mnd intervensjon

(Pawelczyk. J Psychiatr Res 2016)

- Review av RCTs: ikke konklusivt

(Bozzatello. J Clin Med 2016)



- **NORMENT**
- **TOP- prosjektet**

- **Vitamin D og symptomatologi**

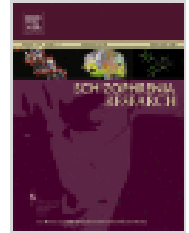
Klinisk utvalg

- Inneliggende og polikliniske pasienter fra sykehus i Oslo og Akershus
- DSM-IV diagnose; psykotisk lidelse
(schizofreni, schizoaffektiv, schizofreniform, BP I, BP II, depressiv psykose, psykose NOS)
- IQ \geq 70
- Skandinavisk språk
- Informert samtykke
- Standard utredningspakke: Sosioøkonomiske variabler, premorbid funksjon, diagnose, symptomtrykk, kognitiv funksjon, gener, blodprøver, urinprøver, MR
- **Kontrollgruppe** tilfeldig valgt ut fra folkeregisteret



Schizophrenia Research

Volume 178, Issues 1–3, December 2016, Pages 44–49



Mål:

- Undersøke sammenhengene mellom lav vitamin D og ulike symptomdimensjoner hos pasienter med psykotiske lidelser
- Undersøke om assosiasjonene mellom vitamin D og symptomer var påvirket av immunmarkører

Sample (N=358)

Schizophrenia	232 (64.8)	N (%)
Male gender	217 (60.6)	N (%)
Ethnic minority	123 (34.4)	N (%)
Inpatient	119 (33.2)	N (%)
Age	30.0 (9.1)	mean (SD)
Age at onset	24.6 (8.0)	mean (SD)
Vitamin D	44.4 (22.8)	mean (SD)



Resultater

- Lav vitamin D var signifikant assosiert med:
 - Mer negative symptomer
 - Mer depressive symptomer
- Immunmarkører påvirket ikke disse assosiasjonene

Kontroll for diagnose, utdanning, årstid, etnisitet, kjønn, inneliggende/poliklinisk, stoffskifte

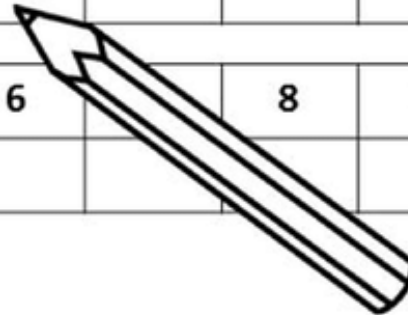
Kognitive vansker

Digit:	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Symbol:	—	└	┌	└	└	○	△	×	≡

Samples

Test

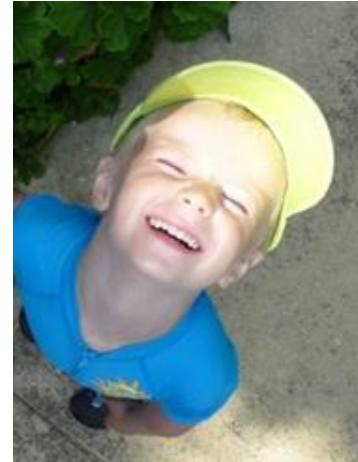
2	5	7	1	2	1	2	9	7	3	5	4
└	└	△	—	└							
1	4	3	5	9	6		8	1	2	4	2



...

Kognitive vansker

- Vitamin D mangel
- Metaanalyse:
- Assosiasjoner til kognitive vansker
- Cohort:
- Assosiert med forverring av kognitiv svikt



(Annweiler. J Alzheimer Dis 2013)

(Miller. J Alzheimer Dis 2013)

Sample (N=384)

	Patients N= 225	Controls N= 159	
	N (%)	N (%)	chi ²
Male gender	128 (56.9)	90 (56.6)	0.003
Ethnic minority	42 (18.7)	4 (2.5)	23.0**
Vitamin D deficiency	33 (14.7)	5 (3.1)	13.9**
Schizophrenia	122 (54.2)		
Outpatient	159 (70.6)		

Resultater

- Vitamin D mangel var signifikant assosiert med:
 - Redusert prosesseringshastighet
 - Redusert ordflyt

Kontroll for alder, etnisitet, IQ, pasient/kontroll status

(Nerhus. J Clin Psychiatry. 2017)



- RCT, N= 100
- 12 uker
- Psykoselidelse

- Intervensjonsgruppe: Vitamin D tilskudd
- Effekt på negative symptomer?



Livsstilsfaktorer og komorbiditet

Ved psykoselidelser

Årsaker

- Livsstil
- Antipsykotisk medikasjon
 - Vektøkning
 - Lipidprofil
 - Glukosemetabolisme
 - Sult
- Overlappende genetisk risiko
 - Genetisk pleiotropi – risikogener både for psykose og CVD
 - Økt CVD risiko også før medikamentell behandling og hos friske slektninger



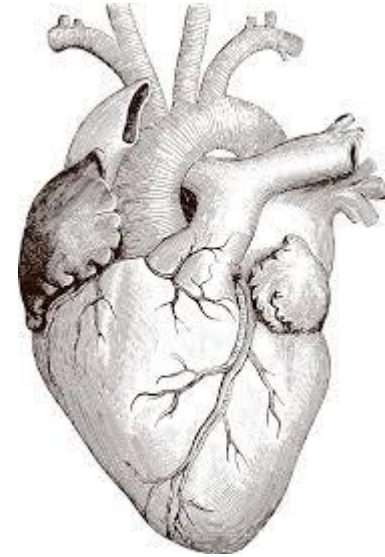
(Dieset, Andreassen, Haukvik. Schizophr Bull 2016)

Konsekvenser

- Redusert forventet levealder (15-25 år)

Hjerte-karlidelser

- forårsaker 35-50% av for tidlig død ved schizofreni og bipolar lidelse



(Ringen. Frontiers in Psychiatry 2014; Crump. JAMA psychiatry 2013)



Mulige mekanismer

Hvordan kan ernæringstilstand forårsake psykiske problemer

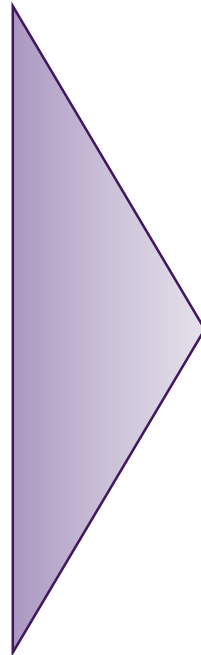
Neuroutvikling; vekst, modning, differensiering

- Folat – DNA produksjon, metylering og reparasjon
- Kolin – DNA metylering, proliferasjon, differensiering
- Tiamin – Myelinisering, karbohydrat metabolisme
- Jern – Myelinisering, syntese av fettsyrer
- Kalsium – frigjøring av neurotransmittere ,
genekspresjon, neuronenes eksitabilitet, neuronal vekst
- Vitamin D – Genekspresjon, differensiering

Eksempel: Folat – Autisme

Neuronal funksjon; neurotransmisjon og energimetabolisme

- Tiamin (B1)
- Pyridoksin (B6)
- Kolin
- Tryptofan
- Omega 3
- Vitamin D

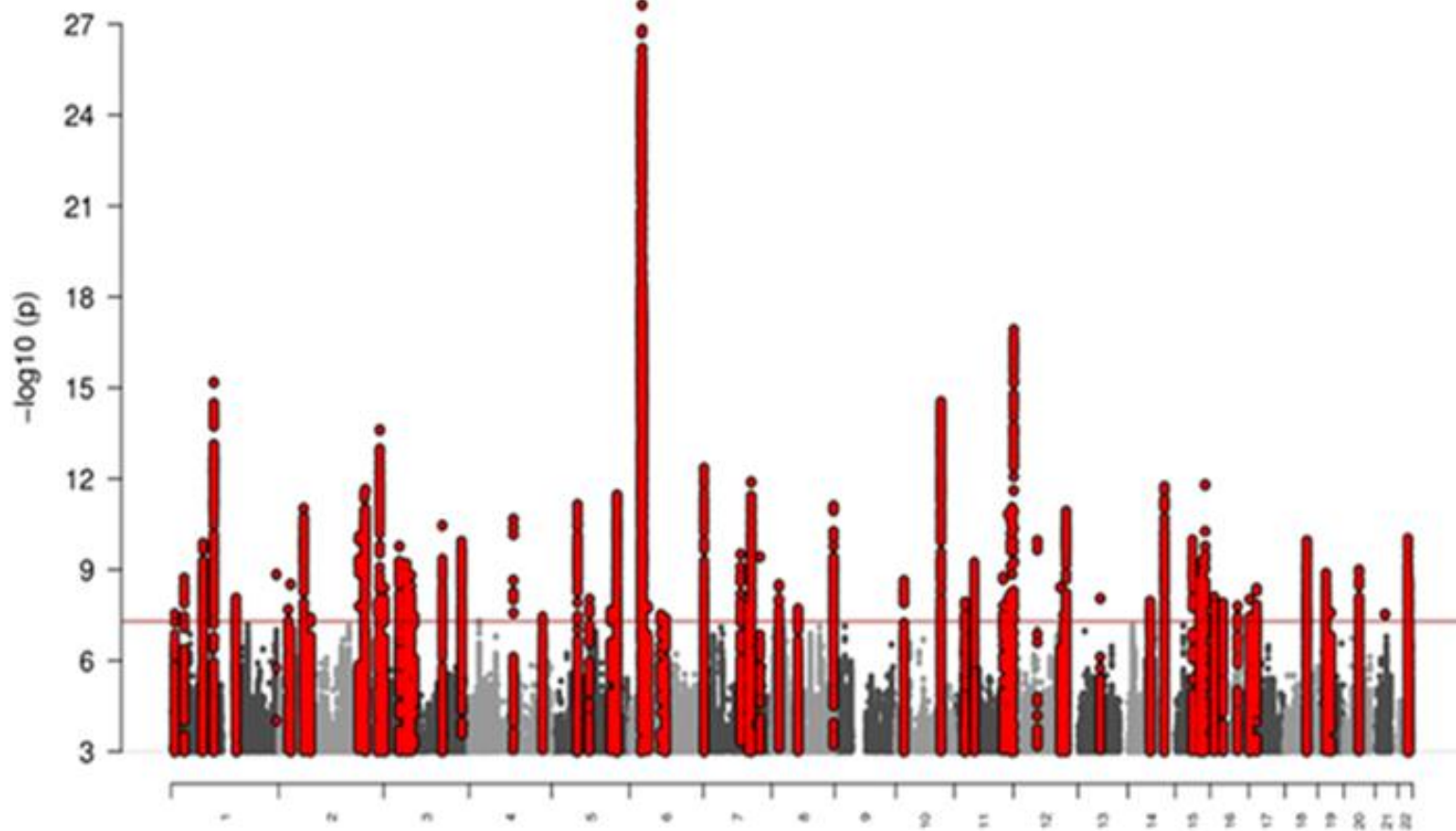


- Serotonin
- Dopamin
- GABA
- Glutamat
- Acetylkolin

Eksempel:

Tiamin mangel og Wernicke Korsakoffs syndrom

Systemisk påvirkning - immunsystemet



Immunsystemet

- Gen x miljø interaksjoner
- Hjernens immunsystem – mikroglia
- Blod-hjernebarrieren svekkes ved inflammasjon
- Inflammasjonsmarkører økt i pasientpopulasjoner – korrelert med alvorlighetsgrad av symptomer

Persistent increase in TNF and IL-1 markers in severe mental disorders suggests trait-related inflammation: a one year follow-up study

- Forhøyet inflammasjon hos pasienter – som ventet
- Bedring av symptomer, uendret inflammasjon
- Funnene tyder på at forhøyet inflammasjon er “trait” ikke “state”

(Mørch. 2017)

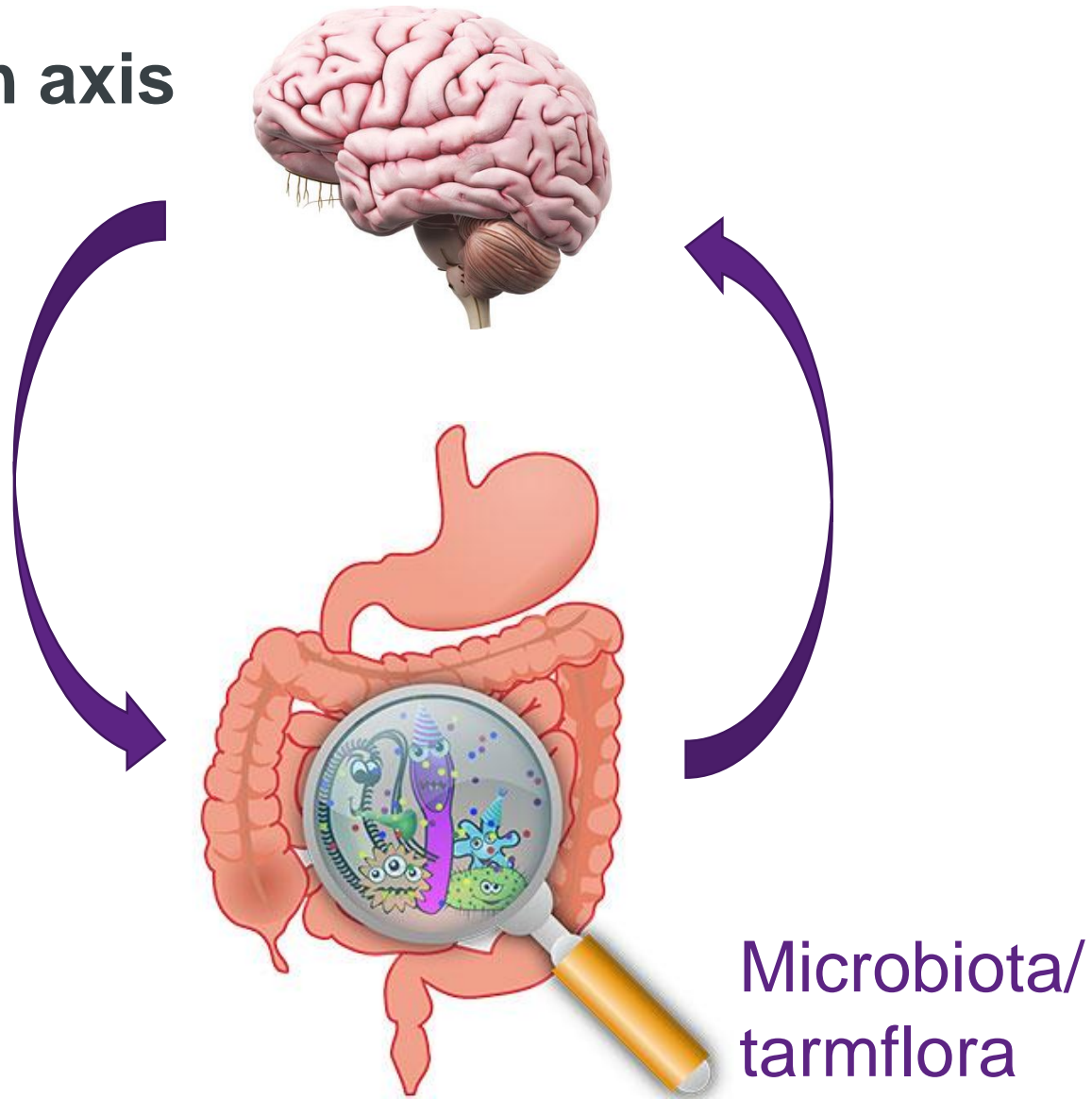
Immunmodulerende behandling?

- Flere pågående studier
Prednisolon, NSAIDs, antibiotika....

- Kosthold?



Gut- brain axis



Gut- brain axis

- **Elie Metchnikoff (1845–1916)**

- Nobelprisen i medisin/fysiologi i 1908 (Immunologi)
- Lactobacillus
- Teorier om å utsette demens

- **Mangfold av microbiota/tarmflora**



- Ubalansert kost, mye prosessert mat og antibiotikabruk reduserer mangfoldet

Gut- brain axis – ved psykiske lidelser

- Redusert mangfold i tarmflora hos pasienter med anorexia, korrelert til depresjon og angstsymptomer

(Kleiman. Psychosom Med 2015)

- Endret tarmflora hos pasienter med depressive lidelser, korrelert med alvorlighetsgrad av symptomer

(Jiang. Brain Behav Immun 2015)

- Endret tarmflora hos barn med autisme, korrelert med alvorlighetsgrad av symptomer

(Adams. BMC Gastroenterol 2011)

Endring av tarmflora

- 13 cases med IBS
- 13 friske donorer

- Bedring av symptomer på
 - ✓ grunnlidelsen
 - ✓ angst og depresjon

(Mazzawi T. Plos One 2018)



Implikasjoner for behandling

Fra forebygging til individuell behandling

Samfunnsnivå - opplysning

- “Jungle of advice” – mål om konsensus, evidensbasert
- Nå ut til vanskeligstilte, sårbare grupper
- Gravide – best å forebygge



I psykiatriske klinikker



- Fokus på kosthold
- Livsstilsfaktorer
- Pakkeforløp

Individuell behandling

- Kosttilskudd
 - Kostholdsending
 - Endre tarmflora
-
- Bedring av somatisk helse

 - Bedring av psykiatriske symptomer ?

Take home messages

- Psykiatriske pasienter er en risikogruppe for ernæringsmangler
- Metabolsk syndrom og tidlig død ved psykoselidelser
- Kosthold og kosttilskudd kan representere mulige behandlingsstrategier
- Mer forskning må til!

Takk for oppmerksomheten!

